UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954 - N° 94

Contribution à l'étude de l'endémie staphylococcique du nourrisson au moyen des bactériophages et des antibiogrammes

Service de Clinique Médicale Infantile du Professeur FONTAN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 Juin 1954

PAR

Guy ESTRADE

né le 8 mars 1927 à Bordeaux (Gironde)

Examinateurs de la Thèse — Juges.

MM. FONTAN, Professeur, Président.
PAUTRIZEL, Professeur.
MOUSTARDIER, Maître de conférences agrégé.
VERGER, agrégé.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0100

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1954 - N° 94

Contribution à l'étude de l'endémie staphylococcique du nourrisson au moyen des bactériophages et des antibiogrammes

Service de Clinique Médicale Infantile du Professeur FONTAN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 Juin 1954

PAR

Guy ESTRADE

né le 8 mars 1927 à Bordeaux (Gironde)

Examinateurs de la Thèse : MM. FONTAN, Professeur, Président.
PAUTRIZEL, Professeur.
MOUSTARDIER, Maître de conférences agrégé.
VERGER, agrégé.
Juges.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ
Clinique d'accouchements.	RIVIÈRE
Clinique gynécologique...	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN
Zoologie et parasitologie.	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires.	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie.	GIRARD
Hydrologie thérapeut. et climatologie.	DUBARRY
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MAHON (Obstétrique) ; PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique...	LEGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re section)..	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)...	MASQUELIER QUILICHINI
Pharmacie (3e section)....	CAZAUX
Biochimie médicale.....	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ : R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN LENG-LEVY LAVIGNOLLE MORETTI
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DEPAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie....	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture.	VERGER
Médecine légale et médecine du travail...	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÈ
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER VILLAR
Zoologie pharmaceutique..	BAILENGER
Obstétrique sociale	MAHON
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon amour filial.

A MON FRERE ET A MA BELLE-SŒUR

Pour l'affection qui nous unit.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES DU SERVICE

DE CLINIQUE MEDICALE INFANTILE

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

DE BORDEAUX

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur P. VERGER

Agrégé de Puériculture
Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie

Qui nous a inspiré le sujet de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive gratitude pour l'enseignement si précieux qu'il nous a prodigué au cours de nos études de Pédiatrie.

Monsieur le Docteur G. MOUSTARDIER

Maître de Conférences agrégé de Bactériologie
Médecin des Hôpitaux Coloniaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille de la Résistance Française
Médaille Coloniale — Médaille des Epidémies
Officier d'Académie

Qui a bien voulu s'intéresser à notre thèse et nous guider de ses conseils. Nous sommes heureux de lui dire notre vive reconnaissance pour la sympathie qu'il nous a témoignée.

Monsieur le Professeur R. PAUTRIZEL

Docteur ès Sciences
Directeur du Laboratoire départemental de Sérologie
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé
Croix de Guerre 1939-1945 — Officier d'Académie

En remerciement du bon accueil qu'il nous a toujours réservé et de la bienveillance dont il a fait preuve envers nous.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Instruction Publique

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude pour toute la bonté que vous nous avez témoignée en nous acceptant dans votre service, puis en nous faisant bénéficier de votre perspicacité clinique et de vos grandes connaissances en Pédiatrie.

AVANT-PROPOS

Il nous est agréable de remercier ici tous ceux qui, à des titres divers, ont bien voulu s'intéresser à notre étude et en faciliter la réalisation.

Notre reconnaissance va, tout d'abord, au docteur R. WAHL, Chef de service de l'Institut Pasteur, qui a eu l'amabilité de nous faire parvenir la collection complète des bactériophages staphylococciques, puis de nous conseiller au cours de cette thèse.

Le docteur BENTEGEAT, Chef du Laboratoire du Service de Clinique Médicale Infantile du Professeur FONTAN, nous a guidé par ses conseils techniques et a résolu pour nous les problèmes matériels qui se sont posés tout au long de nos recherches. Notre très vive reconnaissance lui est acquise.

Le docteur P. LAPEYRE-MENSIGNAC nous a initié à la technique d'étude du bactériophage, ne comptant ni son temps, ni sa peine, pour nous éclairer et nous communiquer son optimisme. Cette thèse aura été pour nous l'occasion de nous faire un nouvel ami.

Enfin, notre gratitude va également à tous ceux qui nous ont apporté leur aide dans les différentes phases de notre travail : aux Sœurs de la Crèche de l'Hôpital des Enfants, qui ont collaboré aux multiples prélèvements, ainsi qu'aux personnes du laboratoire : M^lles^ VIVIEN et Denise LABEYRIE qui ont tout fait pour tenir quotidiennement à notre disposition les moyens pratiques d'étude et le matériel nécessaire. Nous les en remercions ici bien sincèrement.

PLAN DE TRAVAIL

Introduction.

I. — Caractères généraux de l'endémie staphylococcique.

A) - Les porteurs de staphylocoques.

B) - Les moyens d'étude du staphylocoque. — Leur valeur.

— Les prélèvements.
— Milieu de Chapman.
— Staphylocoagulase.
— Hémolysines.
— Inoculations à l'animal.
— Valeur des différents tests.

C) - Notions sur le pouvoir pathogène du staphylocoque et ses variations.

D) - Fréquence du staphylocoque pathogène chez les nourrissons.

II. — L'identification des staphylocoques par les bactériophages.

A) - Historique.

B) - Technique.

— Phages.
— Préparation des lysats.
— Titrages.
— Typages.

C) - Classification des phages.

D) - Evolution des groupes de staphylocoques.

E) - Résultats des typages effectués.

III. — Détermination de la sensibilité aux antibiotiques des souches typées.

A) - Généralités - Technique.

B) - Résultats des antibiogrammes.

IV. — Etude des rapports entre le groupe déterminé par les phages et les résistances aux antibiotiques.

V. — Considérations générales sur l'endemie staphylococcique en fonction des resultats.

VI. — Conclusions.

ERRATA

Page 33 : ligne 17 : lire homologue au lieu de homogène.
Page 36 : ligne 14 : lire masquant au lieu de marquant.
Page 48 : Tableau, placer au-dessus des colonnes : groupe I, II, I-III, III, IV, V.
Page 56 : ligne 4 : lire : exaltée au lieu de exhalée.
Page 57 : Tableau lire groupe phage I-III au lieu de groupe phage I-II.

INTRODUCTION

Au début de cette étude sur l'endémie staphylococcique, il nous a paru utile de décrire en quelques mots quelle fut l'évolution de notre projet de travail.

Intéressés par les premières publications qui interprétaient la présence des staphylocoques dits « pathogènes » dans les selles des nourrissons diarrhéiques, comme une preuve de leur rôle dans ces manifestations, nous avons pensé vérifier si cette présence n'était pas habituelle chez les nourrissons sains. Nous avons été amenés ainsi, tout d'abord à rechercher ce germe dans les selles, la gorge et les collections purulentes des nourrissons hospitalisés ou en séjour dans une pouponnière.

La constance de nos résultats positifs ne nous a pas permis de nous étonner à la lecture des travaux récents qui modifiaient les premières interprétations concluant à l'origine staphylococcique de certaines diarrhées.

Nous avons élargi notre travail comme nous le conseillait le Professeur VERGER dans le sens d'une étude épidémiologique du staphylocoque chez les nourrissons vivant en collectivité de pouponnière ou d'hôpital. C'est alors que nous avons recherché les tests les plus sûrs pour « suivre » la marche des contaminations et l'évolution des germes sous les influences thérapeutiques. L'étude des antibiogrammes ne nous ayant pas paru suffisante, nous avons cherché à utiliser les phages et aurions souhaité recourir à la sérologie.

C'est d'ailleurs à cette occasion que M. PILLET, de l'Institut Pasteur, consulté sur la possibilité de mener à bien cette enquête, ne put promettre sa collaboration directe, du fait qu'il s'atta-

quait lui-même à des recherches semblables en collaboration avec le Professeur TURPIN.

La compétence de P. LAPEYRE-MENSIGNAC, la bienveillance que me témoigna le Docteur R. WAHL en nous adressant les souches de phages, nous permirent, après avoir surmonté bien des difficultés d'un ordre mineur telles que l'absence de locaux ou de matériel, d'entreprendre cette étude.

Au terme de celle-ci, l'on verra que les critères dont nous espérions qu'ils nous fourniraient des moyens pratiques de suivre la marche d'une contamination hospitalière et de mettre en évidence l'origine d'une staphylococcie, nous ont déçu par l'uniformité relative de leurs réponses.

C'est donc plutôt à des considérations sur l'évolution des germes sous l'influence du milieu et de la thérapeutique, que nous mène ce travail.

Sachons nous contenter des faits observés et nous efforcer à commenter les seuls renseignements qu'ils nous livrent.

I. - CARACTÈRES GÉNÉRAUX DE L'ENDÉMIE STAPHYLOCOCCIQUE

A) — LES PORTEURS DE STAPHYLOCOQUES

La présente étude porte d'une part sur 422 prélèvements effectués à l'Hôpital des Enfants de Bordeaux sur 161 nourrissons, et d'autre part sur 18 prélèvements pratiqués sur 14 nourrissons en bonne santé, venus à des consultations de diététique.

Chaque fois que cela nous a été possible, une première série de prélèvements a été effectuée dès l'entrée des nourrissons en milieu hospitalier, puis une ou plusieurs fois en cours d'hospitalisation. Plus de la moitié d'entre eux ont subi plusieurs séries de prélèvements.

Nous avons ensuite étudié, plus spécialement au moyen des bactériophages et des antibiogrammes 71 nourrissons pour lesquels nous avons retenu 224 typages sur les 347 effectués, un nombre important de typages ayant dû être éliminés. Trois souches de staphylocoques pathogènes prélevés sur trois infirmières atteintes de panaris, ont également été typées.

Nous examinerons d'une manière plus précise la répartition des 71 nourrissons au chapitre réservé aux bactériophages.

B). — MOYENS D'ETUDE DU STAPHYLOCOQUE. LEUR VALEUR

Les prélèvements

Les prélèvements ont été effectués dans les selles des nourrissons, au niveau de la gorge et de localisations purulentes diverses (oreilles, plèvres, os, abcès, furoncles, bulles de pemphigus).

Pour éviter, au maximum, des contaminations par des staphylocoques saprophytes, nous avons opéré avec la plus grande asepsie.

Un ensemencement sur milieu sélectif (milieu de Chapman) était pratiqué, directement ou par repiquage à partir du milieu de prélèvement lorsqu'il s'agissait de gorges ou de foyers purulents. Les selles étaient, au préalable, diluées dans de l'eau physiologique.

Milieu de Chapman

Ce milieu utilise deux propriétés des staphylocoques :

— La première étudiée par KOCH (37) puis par CHAPMAN (12) est la suivante :

A la différence de la plupart des bactéries, les staphylocoques résistent à des concentrations importantes de chlorure de sodium ; après des essais avec des pourcentages plus ou moins élevés, les meilleurs résultats ont été obtenus avec 10 % de Na Cl ; le milieu de CHAPMAN est donc hypersalé.

— La seconde, mise en évidence surtout par CHAPMAN (9, 11) et ses collaborateurs, est que seuls les staphylocoques pathogènes fermentent le mannitol. Ce milieu est utilisé par la plupart des auteurs et notamment par KOURILSKY, MERCIER et PILLET (40).

En réalité le milieu fourni par l'Institut Pasteur est un milieu de CHAPMAN modifié. Sa formule est la suivante :

Bouillon nutritif	8 gr.
Peptone Chapoteaut	9 gr.
Cl Na	100 gr.
Mannitol	100 gr.
Rouge de phénol	0 gr. 025
Gélose	30 gr.
Eau distillée	1.000 gr.

Le pH est ajusté à 7,4.

Les tubes sont laissés 24 heures à l'étuve à 37°, puis 24 heures à la température du Laboratoire. Les colonies qui, dans ce délai, s'entourent d'une auréole jaune (virage du rouge de phénol sous l'influence de la fermentation), sont présumées pathogènes. Les staphylocoques non pathogènes ne fermentent pas le mannitol, du moins dans les 48 premières heures.

L'étude de la pigmentation peut être faite sur le milieu de Chapman. Mais il est souvent nécessaire d'attendre deux ou trois jours pour voir la coloration des colonies et pour distinguer les staphylocoques *aureus* des *albus* ou *citreus*.

Le caractère de la pigmentation est considéré actuellement comme secondaire, il sert seulement à orienter les idées ; le staphylocoque blanc étant le plus souvent non pathogène, alors que le staphylocoque doré est en général pathogène, mais tous les auteurs sont d'accord pour noter qu'il existe des staphylocoques blancs pathogènes et exceptionnellement des staphylocoques dorés non pathogènes.

Dans plusieurs cas, nous avons vu le milieu de Chapman qui avait viré au jaune dans les délais normaux, redevenir rouge au bout de quelques semaines sans que nous ayons pu en tirer des conclusions sur la pathogénicité du staphylocoque.

Ce premier test nous a permis d'éliminer tous les staphylocoques qui ne fermentent pas le milieu, c'est-à-dire les saprophy-

tes, mais les staphylocoques qui font virer le milieu de Chapman ne sont pas tous pathogènes ; aussi avons-nous dans un second temps recherché la production de staphylocoagulase.

Staphylocoagulase

Son étude a été faite sur plasma de lapin oxalaté.

C'est la propriété, découverte par DELEZENNE (19), que possèdent certains staphylocoques de produire une substance qui détermine la coagulation du plasma humain ou du plasma de lapin citraté ou oxalaté. CRUICKSHANK (18), COWAN (15), FAIRBROTHER (24) et surtout KOURILSKY et MERCIER (39) en France, ont mis en évidence le rapport existant entre la sécrétion de coagulase et le pouvoir pathogène du staphylocoque.

En pratique, on ensemence en bouillon nutritif une colonie isolée ayant décoloré le milieu de Chapman. Après une séjour d'une nuit à l'étuve à 37°, on mélange dans un tube à hémolyse 0,5 cc. de plasma dissous à 0,5 cc. de culture en bouillon du staphylocoque ensemencé. On place le tube à 37° et on l'examine toutes les demi-heures pendant 5 heures, puis au bout de 24 heures.

L'apparition d'un petit réseau de fibrine suffit pour que l'on considère la réaction comme positive, mais le plus souvent, il y a une prise en masse totale du plasma.

Le phénomène doit être étudié régulièrement dans le temps, car il y a parfois une lyse du caillot peu après son apparition. Elle est due à une fibrinolysine, enzyme élaboré par les staphylocoques pathogènes ; elle digère la fibrine.

Recherche des Hémolysines

Les staphylocoques pathogènes élaborent en culture deux hémolysines :

— L'hémolysine α, surtout élaborée par les staphylocoques humains, lyse les globules de lapin mais est inactive sur les hématies de l'homme. Elle a un pouvoir dermo-nécrotique.

— L'hémolysine β, surtout due aux staphylocoques d'origine animale, lyse les hématies du mouton et de l'homme, mais est inactive sur les globules du lapin.

Il est donc possible d'en faire la recherche sur gélose au sang de lapin ou de mouton.

Il ne nous a pas été possible d'en effectuer la recherche ; de même, pour des raisons matérielles, nous n'avons pu étudier expérimentalement ni la sérologie, ni les inoculations au lapin.

Sérologie

Elle a permis des essais de classification des staphylocoques par agglutination ou précipitation au moyen de sérums expérimentaux. Julianelle et Wieghard (36) étudiant la constitution antigénique des staphylocoques, isolent d'un extrait de staphylocoque pathogène un polysaccharide différent de celui des staphylocoques saprophytes et une protéine identique chez ces deux variétés de microbes. Par précipitation, ils distinguent les staphylocoques pathogènes des saprophytes.

Hine (32), dès 1922, puis Blair et Hallman (2), par absorption des agglutinines, classent les staphylocoques pathogènes en trois types. Cowan (16), puis Christie et Keogh (14) et enfin Hobbs (33), grâce à l'agglutination sur lame avec des sérums absorbés qui n'agglutinent qu'un type de staphylocoques, portent à 13 le nombre des types de ce germe. Ils permettent ainsi d'avoir un mode d'identification applicable à l'épidémiologie des staphylococcies. Cependant les différents auteurs ne sont pas d'accord sur le nombre des types.

Mercier, Pillet et M^{me} Chabanier (47) pensent que l'existence des sous-types n'est pas démontrée et que de nombreuses

études sont nécessaires, la structures antigénique des staphylocoques demeurant encore mal connue. Ils cherchent à démontrer l'existence de plusieurs polyosides spécifiques dans le groupe des staphylocoques pathogènes.

L'inoculation à l'animal

Cette méthode demeure pour DUNCAN (21) et pour KOURILSKY et MERCIER (38), la meilleure, sinon la seule, pour étudier le pouvoir pathogène des staphylocoques.

Elle permet de très nombreux renseignements mais en dehors du fait qu'elle nécessite un grand nombre d'animaux (lapins), elle est aussi sujette à quelques erreurs, surtout si on n'utilise qu'un seul animal par souche.

Valeur des différents tests

Tous les auteurs sont cependant d'accord pour considérer que le meilleur test est l'inoculation au lapin par voie sous-cutanée. La voie intra-veineuse est dangereuse et risque de fausser les résultats par suite de phénomènes de choc. CHAPMAN (10), étudiant le pouvoir pathogène du staphylocoque par cette voie, a trouvé 16,3 % de faux résultats.

Même par voie sous-cutanée le risque de contamination demeure, le rôle du facteur individuel étant important. Enfin, les résultats sont parfois difficiles à interpréter.

L'inoculation à l'animal sert surtout à étudier les variations du pouvoir pathogène du germe et constitue un moyen de contrôle des autres tests.

Il est admis qu'un seul des tests précédemment décrits, sauf peut-être la coagulase, n'est pas suffisant pour affirmer qu'un staphylocoque est pathogène.

La pigmentation fournit d'abord une orientation d'idée. Le

virage du milieu de Chapman montre qu'il s'agit d'un staphylocoque probablement pathogène, mais il faut toujours effectuer ensuite la recherche de la coagulase.

Chapman et ses collaborateurs (13), après une étude de 5.000 souches et de nombreuses inoculations, considèrent la coagulase comme le meilleur test in-vitro.

Pillet (49), dans sa thèse, rapporte qu'ayant isolé des souches de foyers pathogènes, 91 % des souches étaient coagulase positive. Il conseille cependant de compléter par la recherche des hémolysines.

Œding (48), étudiant 542 souches isolées d'infection trouve seulement une souche ne donnant pas de pigment ; sur 593 souches de foyers infectieux, il note 3,3 % de coagulase négative. A la suite de ses recherches, il n'accorde à l'hémolysine qu'une valeur limitée.

Ainsi, après avoir examiné la valeur qu'il convient d'accorder à ces différentes épreuves, nous nous sommes limités pour nous renseigner sur la fréquence du staphylocoque pathogène chez le nourrisson en milieu hospitalier et en ville aux deux tests classiques : fermentation du mannitol en milieu hypersalé, et recherche de la staphylocoagulase, tout en sachant bien que, si ces deux tests fournissent des renseignements suffisants pour une étude générale d'endémicité, on ne peut leur accorder une valeur absolue. Pour pousser plus avant les recherches sur le staphylocoque, il convient d'utiliser des techniques d'identifcation plus précises, ce que nous avons fait dans un second temps.

C). — NOTIONS SUR LE POUVOIR PATHOGENE DU STAPHYLOCOQUE ET SES VARIATIONS

La virulence a été étudiée par de nombreux auteurs, et particulièrement par Kourilsky et Mercier, puis Pillet (38), en

France, Gillepsie, Devenish et Cowan (29), Hallman (30), puis Mac Farlan (44), à l'étranger.

Le rôle pathogène du staphylocoque est bien connu ; ce microbe est l'agent de suppurations du tissu cutané (furoncles), du tissu conjonctif (abcès, phlegmons), des os (ostéomyélites), des séreuses (plèvre, péricarde, articulations), de collections purulentes au niveau de certains organes (rein, foie, cœur). Il est à l'origine de septicémies primitives ou secondaires. Enfin, il joue souvent le rôle de germe de surinfection dans les accidents pulmonaires, pleuraux ou auriculaires.

Certaines souches de staphylocoques sécrètent — comme l'ont montré Jordan (35) et Dack — une entérotoxine qui est à l'origine de troubles gastro-intestinaux chez l'homme. Elle est résistante aux sucs digestifs. De nombreuses intoxications alimentaires de l'homme par les staphylocoques entéro-toxiques ont été décrites (H. Richou) après ingestion de lait, crèmes, conserves ou gâteaux. Le diagnostic en est fait par la recherche du staphylocoque entéro-toxique sur milieu gélose-gélatine-sang (type Stone) où le staphylocoque entéro-toxique s'entoure d'une zone claire aréolaire. Inoculée au jeune chat en injection intra-péritonéale, l'entéro-toxine provoque des accidents caractéristiques d'intoxication.

Il ne semble pas que cette entéro-toxine soit à l'origine des très nombreuses diarrhées des nourrissons à coproculture positive au staphylocoque. Taylor a montré que dans 30 % des cas l'identification des germes par les bactériophages permet de conclure que le staphylocoque prélevé est différent de celui des intoxications alimentaires.

D'après Bayliss, cette toxine agirait sur le système nerveux périphérique et non sur le centre bulbaire.

Tolentino (52) cependant, mettant en évidence l'entéro-toxine par inoculation au jeune chat, aurait trouvé dans le rhino-pharynx des sujets sains, 2 % de staphylocoques entéro-

toxiques, alors que chez les nourrissons atteints de gastro-entérite avec pharyngite, le pourcentage serait de 26 %.

Mais si le staphylocoque est à l'origine des manifestations pathologiques que nous venons de citer, il est aussi considéré comme un hôte normal de la peau et des cavités naturelles de l'homme (rhino-pharynx, muqueuses, tube digestif). KOURILSKY et MERCIER l'ont trouvé sur 86 % des sujets sains. PILLET, 81 fois sur 90 prélèvements. Nous-mêmes l'avons décelé dans la plupart des cas.

Pour expliquer ces différences d'action entre les staphylocoques, on est bien obligé d'admettre que les uns ont un pouvoir pathogène important alors que d'autres ne jouent pas de rôle pathogène. Des souches isolées du nez de malades atteints d'une infection staphylococcique sont plus virulentes que les germes prélevés chez des individus sains.

Quels sont donc les facteurs dont dépend le pouvoir pathogène des staphylocoques ? Les staphylocoques agissent par l'intermédiaire de leur *toxine* qui est hémolytique, léthale et nécrosante, et de leur *virulence*, c'est-à-dire de leur possibilité de multiplication. Il faut d'ailleurs tenir compte lors des expérimentations du fait que la virulence d'un germe n'est pas toujours comparable chez l'homme et chez l'animal.

Un autre facteur important est le *terrain* sur lequel agit le germe. On sait avec quelle facilité se développent les accidents staphylococciques chez les diabétiques et les surmenés. Il s'agit ici d'une diminution des défenses de l'organisme.

KOURILSKY et MERCIER, par de nombreuses expériences sur le lapin, ont fait varier le pouvoir pathogène du staphylocoque en modifiant sa virulence par injection dans différents tissus. Ils avaient été frappés par la différence de pouvoir pathogène existant entre les souches provenant des fosses nasales antérieures des individus sains ou malades et celles retirées de

lésions staphylococciques. Ils ont alors cherché à provoquer expérimentalement des variations de ce pouvoir pathogène. Ils ont observé que le passage en série des staphylocoques par la muqueuse nasale ou dans le sang entraîne une diminution du pouvoir pathogène, alors que l'inoculation intra-hépatique ou intra-splénique l'augmente faiblement et que la voie sous-cutanée et l'atmosphère graisseuse du rein l'élèvent considérablement. De plus, l'adjonction de substances comme sucre, alun, tanin, broyats de tissus, augmente le pouvoir pathogène.

Par des variations associées des différents facteurs, virulence, terrain, facteurs extrinsèques, KOURILSKY et MERCIER ont pu transformer des staphylocoques saprophytes en staphylocoques pathogènes fermentant le mannitol et réagissant positivement à la coagulase.

CHRISTIE et KEOGH émettent l'hypothèse que « vraisemblablement en raison de leur large distribution, la majorité de la population a acquis un certain degré d'immunité à leur égard », ce qui constituerait un facteur de plus susceptible d'influer sur le déclenchement des lésions.

Enfin, dans l'étude d'une staphylococcie, il faut noter l'importance des contaminations : contamination d'un sujet sain par un sujet malade, et, sur un même individu, réensemencement à partir du rhino-pharynx ou de la suppuration. DEVENISH et MILES (20), KOURILSKY et MERCIER ont fait la preuve de cette contamination. Certaines épidémies comme celles de pemphigus, si fréquentes autrefois en milieu hospitalier, sont une preuve supplémentaire de contage direct ou indirect.

On voit donc que, les propriétés toxigènes du staphylocoque étant à peu près constantes, entéro-toxine mise à part, le pouvoir pathogène varie en fonction des modifications de la virulence surtout locale du germe. On comprend dès lors qu'un staphylocoque peu pathogène chez un individu ou dans un tissu, puisse, sous l'effet des conditions extérieures, se modifier et, devenant

très pathogène, être à l'origine de staphylococcies, s'il trouve des conditions favorables de développement.

Ainsi les staphylococcies peuvent se développer de deux manières :

— soit par exaltation de la virulence d'un germe existant déjà chez le sujet ;

— soit par contamination directe ou indirecte.

Ces modifications mettent bien en évidence le fait que, de la seule présence sur une muqueuse d'un staphylocoque pathogène, on ne peut en déduire que c'est bien là l'agent de la manifestation pathologique observée, hormis les cas où l'affection staphylococcique est évidente.

D). — FREQUENCE DU STAPHYLOCOQUE PATHOGENE CHEZ LE NOURRISSON

Nous éliminerons ici les staphylocoques qui ne sont pas considérés comme pathogènes, et nous ne parlerons que de ceux qui ont fermenté le mannitol et qui ont coagulé le plasma de lapin.

Des études ont été faites pour savoir à quel moment de la vie le staphylocoque apparaît chez le nourrisson. LEVESQUE et M^me^ PECKER (43), recherchant le staphylocoque dans la gorge et dans les selles de nouveau-nés en maternité, trouvent des staphylocoques pathogènes dès la onzième heure dans le rhinopharynx, et dès la 26^e^ heure dans les selles ; puis le taux des porteurs de germes augmente pour atteindre dans un groupe 80 % entre le 5^e^ et le 10^e^ jours de la vie. DUNCAN et WALKER (21), CASTELLO et MAGGIA (5), COLBECK, BUTTIAUX (4), trouvent des chiffres du même ordre, le pourcentage atteignant 80 % environ.

Les travaux antérieurs, par contre, ne mentionnent que des taux beaucoup plus bas allant de 2 % à 20 %.

Mme Pecker explique ces chiffres soit par contamination de la mère à l'enfant au cours du travail, soit surtout par propagation à partir des lésions cutanées de l'entourage. Elle insiste en conclusion sur la notion essentielle de contamination en milieu hospitalier.

Pour Bertoye et Monnet (1), le germe atteint le rhinopharynx du nouveau-né par l'air ; de là, le staphylocoque passe dans les selles, souille les langes qui le répandent dans l'air. La plupart des auteurs s'accordent cependant pour penser que la contamination ne se fait pas essentiellement par l'air, mais plutôt par contact cutané du nez au doigt et de là au nourrisson.

Quelle que soit la théorie que l'on adopte, il en découle la nécessité du port du masque et d'une désinfection soignée des mains, entre autres mesures d'hygiène. Le contact des nourrissons entre eux devant être aussi réduit que possible.

A l'heure actuelle, les pourcentages recueillis par les différents auteurs sont en moyenne de 50 % de porteurs de staphylocoques en ville ou en dehors des collectivités, et de 80 à 100 % après un séjour en collectivité ou en hôpital.

Il ne semble pas qu'il y ait une différence nette entre le pourcentage des porteurs atteints de staphylococcies et celui des nourrissons présentant des affections diverses ou même de celui des enfants bien portants.

Levesque et Pecker trouvent en milieu hospitalier :

— dans le groupe des staphylococcies ..... 84 %
— dans le groupe des affections diverses ... 90 %
— dans le groupe des enfants sains ..... 90 %

On a remarqué d'ailleurs que chez un même nourrisson, il arrive parfois que le staphylocoque trouvé lors d'un prélèvement disparaisse au prélèvement suivant pour réapparaître ensuite.

RESULTATS DES PRELEVEMENTS EFFECTUES
(Année 1953)

Nous avons pour notre part recherché le staphylocoque :

1° *A l'Hôpital des Enfants Assistés de Bordeaux* (Service du Professeur FONTAN), où nous avons examiné 161 nourrissons représentant 422 prélèvements :

Sur ce nombre, 96 ont, quarante-huit heures après leur entrée, des staphylocoques dans la gorge et dans les selles, soit ..... 59,7 %

50 ont, quarante-huit heures après leur entrée, des staphylocoques dans la gorge ou dans les selles, soit 31 %

Ce qui montre qu'au total ..... 90,7 % des nourrissons sont porteurs de staphylocoques.

Parmi les 422 prélèvements effectués (gorge, selles ou pus), 80,3 % présentent les critères du pouvoir pathogène.
78 % des prélèvements de gorges et 83 % des coprocultures contiennent des staphylocoques pathogènes.

2° *Dans une « Pouponnière » de l'Assistance Publique :*

Il s'agit d'une collectivité d'enfants située en dehors de la ville où tous les sujets examinés avaient été admis depuis plus de quinze jours.
Nous y avons effectué 72 prélèvements parmi 18 nourrissons. Deux nourrissons présentaient au moment des prélèvements des manifestations cutanées staphylococciques.
16 nourrissons étaient bien portants : 66 prélèvements effectués chez ces derniers montrent 64 souches de staphylocoques considérés comme pathogènes, soit 96 % et tous les nourrissons en étaient porteurs. Les autres prélèvements révélaient la présence de souches non pathogènes.

3° *Dans une consultation de nourrissons venus de l'extérieur.*
Nous avons fait 17 prélèvements chez 14 nourrissons amenés à une consultation de diététique.

Aucun enfant n'avait séjourné récemment en collectivité. Parmi eux, 8, soit 57,8 % étaient porteurs de staphylocoques. Etant donné le très petit nombre de prélèvements que nous avons faits dans ce groupe, nous ne pouvons accorder à nos derniers chiffres une très grande valeur, mais les résultats obtenus coïncident avec ceux des différents auteurs consultés ; nous pouvons donc en tenir compte.

On peut dire qu'actuellement la plus grande partie des nourrissons ayant fait un séjour en collectivité; qu'ils soient bien portants ou malades, atteints ou non de staphylococcies, sont porteurs de staphylocoques pathogènes. Les porteurs sont aussi nombreux parmi les enfants atteints de staphylococcies que parmi ceux qui ont des affections d'étiologies différentes.

Le pourcentage est maximum (96 %) chez les enfants vivant depuis longtemps en collectivité.

L'étude chronologique des prélèvements montre une petite variation saisonnière, le nombre d'enfants porteurs étant le plus élevé aux mois de janvier-février. Levesque et Coffin retrouvent la même périodicité. En ville, quoique le chiffre des porteurs soit moins élevé, il dépasse cependant la moitié des nourrissons examinés.

La similitude des résultats dans les trois catégories empêche d'affirmer la certitude d'une manifestation staphylococcique sur la seule lecture d'examen rhino-pharyngé ou de coproculture positive aussi longtemps qu'un signe clinique évident n'a pas fait la preuve d'une staphylococcie.

L'examen des observations des nourrissons de la pouponnière montre que dans un délai d'un an, 16 des 18 porteurs ont présenté des lésions (pemphigus, pyodermites, otites ou abcès), où nous avons pu mettre en évidence des staphylocoques pathogènes. Il apparaît donc que l'on ne porte pas toujours impunément des staphylocoques pathogènes dans la gorge ou les selles

et que, si certaines conditions se trouvent réalisées — elles doivent l'être fréquemment en collectivités — l'apparition de lésions staphylococciques est fréquente. Il se peut que, par passage d'un individu à un autre, lors des contaminations, la virulence du staphylocoque augmente notablement.

Dans certains cas, des états d'hypotrophie s'accentuant progressivement, avec des phases de rémission, puis de reprise, accompagnés de diarrhée et de vomissements, peuvent avoir une origine staphylococcique sans qu'aucune localisation, du moins au début, nous apporte la preuve de la staphylococcie.

Pour deux des nourrissons examinés, après une période latente de trois semaines, marquée par de la température, des troubles digestifs et une tendance à l'hypotrophie, l'apparition chez l'un d'une pneumopathie bulleuse à staphylocoques accompagnée d'une ostéomyélite du bras et, chez l'autre, la découverte d'une ostéomyélite de la jambe, ont signé d'une manière nette l'origine staphylococcique des troubles précédents.

Seule donc une étude clinique minutieuse du nourrisson nous permettra d'accepter le diagnostic de staphylococcie véritable, les épreuves bactériologiques utilisées jusqu'ici dans ce travail nous permettant de dire si l'on a affaire à un germe pathogène au laboratoire, mais non pas si ce germe est en cause dans l'affection dont on recherche l'étiologie. C'est uniquement quand on peut prélever une collection purulente que la preuve bactériologique est faite.

On peut cependant tirer un enseignement de ces résultats : c'est la nécessité de tout mettre en œuvre pour tenter de réduire en collectivité et dans les hôpitaux, le taux des porteurs de germes, en rendant aussi rares que possible les occasions de contaminations, d'où l'utilisation de box permettant d'isoler les nourrissons les uns des autres, la suppression de la chambre de change commune à tous les enfants, la nécessité de la stérilisation du linge, du port de masque épais et de la désinfection des mains.

Toutes ces mesures ayant pour but d'éviter autant que possible le transport des germes d'un nourrisson à un autre. Les Américains (FELSEN) (25) sont même allés jusqu'à préconiser l'utilisation préventive d'Auréomycine : nous nous garderions de la recommander, devant les risquer d'augmenter la résistance des germes et par crainte des troubles que l'utilisation des antibiotiques peut apporter inutilement aux nourrissons.

Pour aller plus avant dans l'étude des staphylocoques, il nous a paru intéressant d'opérer une discrimination parmi les staphylocoques dits pathogènes, grâce à l'utilisation des bactériophages et des antibiogrammes. Ces épreuves devaient nous permettre, pensions-nous, de mettre en évidence l'analogie ou inversement, les différences de caractères manifestées entre les germes provenant des lésions staphylococciques et ceux prélevés sur des sujets sains.

II. - L'IDENTIFICATION DES STAPHYLOCOQUES PAR LES BACTÉRIOPHAGES

A). — HISTORIQUE

Découvert presque simultanément par Twort et par d'Hérelle (31), étudié surtout par ce dernier, le bactériophage dont la propriété principale est la lyse des bactéries, a depuis longtemps été utilisé pour les différencier : c'est ce que l'on appelle la lysotypie.

C'est en 1925 que Sonnenshein peut le premier différencier des Salmonella par l'emploi des bactériophages. L'étude très poussée des Salmonelles par Craigie et Yen (17) permet une recherche très précise des types bactériens grâce à l'utilisation des phages spécifiques entraînés sur des souches bactériennes particulières et à la méthode des dilutions critiques.

Après les premiers essais de William et Timmins (61), 1938, puis de Fisk (26) 1942, pour identifier les staphylocoques par les bactériophages, Wilson et Atkinson (62), appliquent au typage des staphylocoques, la méthode de Craigie et Yen.

Plus récemment en France, Wahl et Lapeyre-Mensignac (41, 55, 56) améliorent la technique (inspirée de Wilson et Atkinson) de typage des staphylocoques et utilisent les phages comme méthode de classification : celle-ci sera reprise et complétée par Wahl et Fouace (57).

C'est cette technique de Wahl et Lapeyre-Mensignac que nous avons utilisée pour effectuer les typages.

B). — TECHNIQUE

Phages

Nous avons utilisé 24 phages qui ont été mis à notre disposition, ainsi que leurs souches homologues, par WAHL (1), de l'Institut Pasteur.

Sur ce nombre, 21 ont été isolés à partir de souches lysogènes par WILSON et ATKINSON ; 2 phages (53 et 54) ont été isolés par R.E.O. WILLIAMS ; enfin le phage 68 a été isolé par WAHL et LAPEYRE-MENSIGNAC ; c'est un phage nouveau, mutant du phage 44 A. La liste des phages s'établit ainsi :

3 A, 3 B, 3 C, 6, 7, 29, 29 A, 31, 42B 42 C, 42 D, 42 E, 44, 44 A, 68, 47, 47 A, 47 B, 47 C, 51, 52, 52 A, 53, 54.

A chaque phage correspond une souche homologue sur laquelle il doit être entretenu, à l'exclusion de toute autre.

Préparation des lysats

Le titre des phages varie plus ou moins rapidement dans le temps. Assez stable pour certains phages, il décroît rapidement pour d'autres (29 A). La plupart conservent leur titre pendant un mois environ.

Or, il est nécessaire d'obtenir pour les typages, des phages dont les titres sont les plus voisins possibles.

On fait pour cela des « passages en milieu liquide ».

---

(1) *Nous remercions ici le docteur* WAHL *qui a bien voulu nous confier la collection complète des phages.*

Passage

Trois tubes de 10 cc. d'eau peptonée glucosée reçoivent chacun V gouttes d'une culture de dix-huit heures de la souche homologue. Les tubes sont alors placés à l'étuve pendant une heure.

A la fin de ce temps, on verse dans les tubes : I, III et VI gouttes du lysat dont on veut augmenter le titre. Les tubes sont remis à l'étuve. Le milieu se trouble par suite de la multiplication des staphylocoques, puis redevient limpide si la lyse bactériophagique est complète. Lorsque l'un des tubes est lysé, il est retiré de l'étuve. Au bout de cinq heures, on sort de l'étuve les tubes non lysés et on les place un moment à la glacière. Lorsque la lyse est incomplète les lysats sont centrifugés.

Titrage

Pour savoir dans quelle mesure le passage en milieu liquide a augmenté le titre du lysat, il faut faire un titrage sur la souche homologue. On détermine le titre d'un phage en cherchant la plus grande dilution qui donne encore sur gélose, une lyse totale de sa souche homogène.

Par exemple, deux phages qui, non dilués, c'est-à-dire tels qu'ils ont été obtenus par passages en milieu liquide, donnent tous deux une lyse totale à 10^{-2} et 50 plages à 10^{-4}, sont de même titre.

Pour cela, on ensemence une boîte de Petri contenant de la gélose nutritive avec V gouttes d'une culture de la souche homologu repiquée depuis 18 heures en bouillon glucosé.

On laisse sécher une heure. A ce moment, on place sur la gélose I goutte de lysat à des dilutions croissantes : pur, 10^{-2}, 10^{-4}, 10^{-6}.

La boîte de Petri est alors renversée et placée dans l'étuve à 37° ; on l'examine au bout de 5 heures, puis le lendemain.

Par passages successifs en milieu liquide, nous avons obtenu pour les bactériophages un titre tel que l'on ait une lyse totale avec le phage non dilué et des plages non confluentes avec le phage dilué à 10^{-2}.

Nous avons utilisé ce titre intermédiaire entre le lysat non dilué et la dilution critique qui est la plus grande dilution qui donne sur gélose une lyse totale de la souche homologue, pour tenter à la fois de classer et d'individualiser les souches, la méthode des dilutions critiques servant surtout à établir une classification, tandis que les phages non dilués permettent une meilleure identification.

Si le titre est trop bas, de nouveaux passages sont alors faits à partir du lysat précédent ayant le titre le meilleur. Parfois un seul passage est suffisant, parfois de nombreux passages sont indispensables pour obtenir le titre voulu.

Dans certains cas, nous avons été obligés de pratiquer des « récupérations de plages », c'est-à-dire d'utiliser des filtrats de liquide de lavage d'une boîte de Petri sur laquelle le phage a lysé sa souche homologue. On peut ainsi augmenter plus rapidement le titre de certains phages.

Dans le cas de titres trop élevés, il suffit de diluer le lysat pour obtenir le titre voulu.

La baisse de titre des lysats a été pour nous une cause importante de retard dans la marche des expériences, car il est nécessaire d'avoir en même temps le même titre pour tous les phages, ce qui est parfois difficile à obtenir. Cependant WAHL conserve actuellement les phages même dilués pendant plusieurs mois ; ceux-ci s'étant stabilisés depuis le temps.

Finalement les lysats, centrifugés ou non, sont placés et conservés à la glacière après adjonction dans le liquide d'un

cristal de thymol, selon la méthode de Wahl et Blum-Emerique (54) ; ce cristal stérilise les germes résistants qui subsistent dans le lysat, sans altérer d'une manière sensible son action phagique.

De même, les souches homologues doivent être conservées à la glacière et repiquées le plus rarement possible pour éviter des mutations des staphylocoques.

Typages

Il convient pour avoir des résultats valables, d'opérer dans des conditions d'expérimentation aussi semblables que possible au cours des différents typages et notamment d'avoir une grande constance de composition des milieux nutritifs. Nous avons utilisé la gélose pour résistance aux antibiotiques fournie par l'Institut Pasteur. Elle est coulée en boîtes de Petri de 10 cm. de diamètre et séchée quarante-huit heures à l'étuve en décollant de temps en temps le couvercle pour obtenir une évaporation correcte.

Le typage proprement dit s'effectue de la manière suivante : on ensemence dans 10 cc. environ d'eau peptonée glucosée une colonie isolée provenant du prélèvement effectué sur milieu de Chapman, comme nous l'avons indiqué plus haut. Si on ne peut prélever une seule colonie, la culture étant trop abondante, on fait une séparation sur milieu de Chapman avant de l'ensemencer en eau peptonée glucosée. Nous sommes toujours partis d'une colonie bien isolée pour éviter de typer à la fois deux staphylocoques différents.

L'ensemencement sur milieu liquide est laissé dix-huit heures à 37°.

Au moyen d'une pipette coudée, V gouttes de culture de staphylocoques sont alors étalées bien uniformément sur la boîte de Petri contenant la gélose. Le fond de la boîte ayant été aupa-

ravant marqué de 24 carrés égaux au moyen d'un tampon encreur.

Quand la couche microbienne est sèche, c'est-à-dire au bout d'une demi-heure à une heure, on dépose dans chaque carré, avec une pipette capillaire calibrée, une goutte de chacun des 24 phages placés par ordre numériquement croissant de 3 A à 54.

On attend une nouvelle demi-heure après avoir mis le dernier phage. Quand la surface de la gélose est bien sèche, les boîtes retournées sont placées à l'étuve à 37°.

Une première lecture est faite au bout de 4 à 5 heures quand la lyse commence à être nette.

Après quinze à dix-huit heures, on fait une deuxième lecture en tenant compte de la possibilité d'une culture secondaire marquant la zone de lyse. Selon WAHL et LAPEYRE-MENSIGNAC, il ne faut pas tenir compte de la culture secondaire, car elle dépend du nombre des mutants résistants de la souche, qui est un caractère variable. (Cf. photographie).

Nous avons adopté la notation suivante :

+++ : lyse totale.

++ : plages semi-confluentes.

+ : plages distinctes.

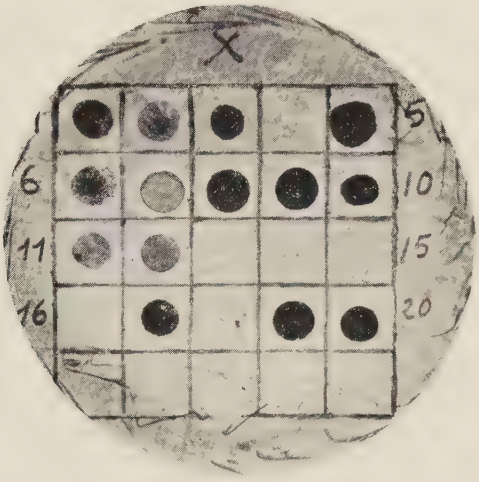
Au-dessous de 50 plages, nous avons noté le nombre des plages.

C). — CLASSIFICATION DES PHAGES

Nous avons suivi la méthode de classification décrite par WAHL et FOUACE (57), qui est dans ses grandes lignes, celle de WILSON et ATKINSON (62), modifiée par WAHL et LAPEYRE-MENSIGNAC (56).

RÉSULTAT DE TYPAGE

(Lysats non dilués)



Photographie empruntée à la Thèse de P. Lapeyre-Mensignac

Carreau 1 + + +
2 + +
3 + + +
5 + + +
6 + +
7 + + + Une culture secondaire abondante masque la lyse qui était totale lors de la première lecture.
8 + + +
9 + + +
10 + + +
11 +
12 +
14 50 plages
17 + + +
18 50 plages
19 + + +
20 + + +

Ces auteurs ont divisé les phages en quatre séries auxquelles il faut ajouter le phage 68.

A chaque série de phages correspond un groupe de staphylocoques.

Les souches attaquées exclusivement par le phage 68 ont été classées dans un cinquième groupe d'attente, ce phage 68 étant trop peu spécifique. Des phages plus spécifiques le remplaceront prochainement. Actuellement WAHL n'utilise plus le phage 68, ayant à sa disposition de nouveaux phages permettant une identification plus précise. L'attaque isolée par ce phage est relativement rare. Chaque fois qu'il est associé à d'autres phages, ce sont ces derniers qui permettent la détermination du groupe.

Cette classification, bien qu'étant discutée — HOBBS (33) et WALLMARK (60) ont adopté d'autres modes de classification — se justifie par la fréquence de certaines attaques et par le fait qu'il existe une correspondance assez fréquente entre les groupes déterminés par les phages et ceux déterminés au moyen des agglutinations par les sérums spécifiques. Ce qui n'est pas pour nous étonner, puisque BURNET (3), a montré, il y a déjà vingt ans, le parallélisme entre la sensibilité aux bactériophages et la constitution antigénique des germes. Il a mis en évidence la variation d'attaque bactériophagique en fonction des modifcations antigéniques ; d'ailleurs, CRAIGIE et YEN ont découvert des bactériophages spécifiques de l'antigène Vi des Salmonella.

La liste des 4 séries de phages est la suivante :

1. — *52, 52 A,* 29, 29 A, 31.
2. — *3 C,* 3 A, 3 B, 51.
3. — *47, 53, 54,* 44, 44 A, 6, 7.
4. — 42 B, 42 C, 42 D, 42 E, 47 A, 47 B, 47 C.

A cette série, nous avons ajouté provisoirement une 5e série comprenant le phage 68.

Chaque groupe de staphylocoques est déterminé par le type des phages qui le lysent.

Les staphylocoques du groupe 1 sont ceux qui sont lysés par les phages du type 1 et ainsi de suite.

Les trois premières séries comprennent les phages les plus spécifiques. Ce sont les phages majeurs : 52, 52 A, 3 C, 47, 53, 54, par opposition aux phages mineurs.

Des phages sont dits majeurs quand ils possèdent les caractères suivants (d'après WAHL et FOUACE) :

— ils attaquent un grand nombre de souches.

— ils donnent un pourcentage élevé d'attaques fortes.

— les souches attaquées par un ou plusieurs phages majeurs, sans l'être par aucun phage mineur de la même série, sont plus nombreuses que celles qui sont attaquées par ceux-ci à l'exclusion de ceux-là.

— la réaction à un phage majeur est un caractère généralement plus stable que la réaction à un phage mineur.

Il faut noter cependant deux exceptions : la réaction au phage mineur 3 B est stable, au contraire celle au phage majeur 53 l'est peu.

Le groupe 4 ne comprend aucun phage majeur.

Un certain nombre de règles émises par WAHL et FOUACE permettent de classer les souches en groupes en tenant compte des attaques les plus spécifiqus.

1. — Quand une souche est attaquée exclusivement par les phages d'une seule série, elle appartient au groupe correspondant.

2. Le groupe d'une souche attaquée par les phages majeurs d'une série et

— par des phages mineurs d'une des 4 séries,

— ou par le phage 68,

— ou par les deux à la fois.
est déterminé par la série à laquelle correspondent les phages majeurs.

3. — S'il y a attaque par le phage 68 et des phages de la 4e série, le groupe est déterminé par les phages de cette série.

Enfin, nous avons classé à part un certain nombre d'attaques croisées, c'est-à-dire des souches attaquées par des phages majeurs de deux séries différentes. Par exemple, par des phages majeurs de la série I et des phages majeurs de la série III. Nous avons désigné le groupe des staphylocoques correspondants sous la dénomination de I - III.

De même, nous avons trouvé des attaques croisées par des phages des séries I et IV ; il convient alors de tenir compte des phages majeurs et de classer les souches dans le groupe I.

Nous n'avons jamais trouvé dans nos typages de souches attaquées à la fois par le phage 52 et par le phage 53, alors que les associations 52-52 A ou 52 A-53 sont fréquentes.

D). — EVOLUTION DES GROUPES DE STAPHYLOCOQUES

En regardant les résultats des typages rapportés par Fouace et Lutz (27), nous avons été frappés par les modifications de fréquence des différents groupes ; nous avons pensé qu'il était intéressant de les rappeler ici.

Avant 1950. — Pour des souches isolées en France, les proportions furent les suivantes :

Groupe I	42,8 %	des souches
Groupe II	42,8 %	des souches
Groupe III	6 %	des souches
Groupe IV	8,4 %	des souches

Les groupes I et II de même fréquence groupent au total 85 % des souches. Le groupe III est rare.

Mai 1950. — (Souches isolées des hôpitaux de Strasbourg, parmi lesquelles 56,6 % sont résistantes à la pénicilline) :

Groupe I	28,8 %
Groupe II	18,1 %
Groupe III	29,3 %
Groupe IV	23,8 %

Les mêmes auteurs notent qu'en Angleterre, où l'utilisation de la pénicilline s'était généralisée depuis plus longtemps qu'en France, les souches résistantes à la pénicilline et les souches du groupe III étaient prépondérantes. Ils ont conclu que la fréquence du groupe III voit son augmentation due à la généralisation des traitements pénicillinés, « les souches de staphylocoques pathogènes résistantes à la pénicilline se rangent en majorité dans les groupes III et IV de réaction aux phages. Elles ont une certaine fréquence dans le groupe I et sont rares dans le groupe II. Il a été vérifié que toutes ces souches étaient sécrétrices de pénicillinase ».

Dans un travail plus récent (début 1953), Turpin et Pillet, sur 117 souches typables, mentionnent 100 souches lysées soit par les phages 52-52 A, soit par le phage 53, c'est-à-dire, appartenant aux groupes I et III de Wahl et Fouace. Ils notent de plus 6 souches isolées du même nourrisson attaquées par le phage 3 C.

Ces résultats montrent donc une nette augmentation du groupe III et une diminution du groupe II, ceci étant valable pour l'hôpital où les souches ont été prélevées, mais ne pourra être généralisé sans risque d'erreur qu'après de nombreux prélèvements faits en des lieux différents.

E). — RESULTATS DES TYPAGES EFFECTUES

(Quatrième trimestre 1953)

Nous avons typé des souches prélevées sur 74 sujets : 71 nourrissons et 3 infirmières.

Le chiffre total des typages effectués a été de 347. Sur ce chiffre, nous avons éliminé un certain nombre de typages pour différents motifs (même souche typée plusieurs fois, renseignements cliniques insuffisants).

Nous tiendrons compte dans nos statistiques de 224 typages. Parmi ceux-ci :

20 souches de staphylocoques blancs non pathogènes.

30 souches de staphylocoques pathogènes typés à titre de vérification.

Nos pourcentages seront donc calculés sur 174 souches.

A. — Groupe des nourrissons hospitalisés porteurs de staphylocoques :

72 typages ont été faits à partir de 22 nourrissons présentant des manifestations staphylococciques.

B. — Groupe des nourrissons hospitalisés ne présentant pas de manifestations staphylococciques.

38 typages ont été faits à partir de 23 nourrissons présentant des affections diverses.

C. — Groupe de l'Assistance Publique (Prélèvements effectués en dehors de Bordeaux) :

52 typages ont été faits à partir de 18 nourrissons sains vivant en collectivité depuis plusieurs semaines.

D. — Groupe de consultation externe :

9 typages ont été faits à partir de 8 nourrissons venus à une consultation de diététique.

Nous avons prélevé en outre 3 souches de staphylocoques provenant d'infirmières porteuses de panaris.

Pour simplifier et pour éviter des redites, nous désignerons plus simplement les groupes de la manière suivante :

Groupe des staphylococcies ..... ou Groupe A
Groupe des affections diverses .. ou Groupe B
Groupe des collectivités ..... ou Groupe C
Groupe des consultations externes ou Groupe D

Sur ce total, 147 souches, soit 84,5 % étaient typables ; 27 souches, soit 15,5 % n'ont été lysées par aucun phage.

Staphylocoques blancs

Toutes les souches de staphylocoques blancs avaient été placées dans le groupe non pathogène : elles ne font pas virer le milieu de Chapman et ne coagulent pas le plasma de lapin. Aucune n'a été attaquée par nos phages, ce à quoi nous nous attendions, car les souches coagulase négative sont signalées par tous les auteurs comme non typables. On peut penser que cela est dû à des différences de constitution antigénique (polyoside spécifique du type) entre les staphylocoques pathogènes et les staphylocoques saprophytes.

Les staphylocoques non pathogènes ne sont donc pas typables : tout staphylocoque typable peut être considéré comme pathogène.

Staphylocoques pathogènes inattaqués par les phages

Nous avons trouvé 15,5 % de souches intypables, ce qui correspond exactement au pourcentage trouvé par Wahl et Lapeyre-Mensignac (1950). Il aurait peut-être été possible, en utilisant des phages non dilués, d'identifier quelques souches non typables aux dilutions habituelles. Il faut noter à ce sujet que des souches non identifiables par les phages classiques pourraient l'être par des phages nouveaux. Wahl et Fouace (58) viennent d'isoler 13 phages staphylococciques nouveaux avec lesquels ils ont réduit à 1,5 % le nombre des souches pathogènes non identifiables. On peut espérer que la découverte

d'autres phages plus spécifiques permettra de typer tous les staphylocoques pathogènes dans un proche avenir.

C'est dans le groupe des staphylococcies (groupe A) que le pourcentage des souches typables a été le plus élevé (90 %), et c'est dans le groupe des consultations externes (groupe D) que le pourcentage des intypables est le plus grand (22,3 %).

Groupe A	90,2 %	de souches typables
Groupe B	81,6 %	» »
Groupe C	80,7 %	» »
Groupe D	77,7 %	» »

Ce qui nous permet d'émettre l'hypothèse que le pourcentage des souches typables croit certainement avec la virulence des germes.

Fréquence des différentes attaques

Les attaques les plus fréquentes sont toutes dues à des phages majeurs :

Le phage 52 A attaque 89 % des souches.
Le phage 68 attaque 62 % des souches.
Le phage 53 attaque 31 % des souches.
Le phage 52 attaque 17,5 % des souches.

les autres phages n'attaquent que dans 1 à 2 % des cas.

C'est, entre autres, le cas de 3 C, phage majeur d'un groupe devenu rare. Ce phage, dans les statistiques anciennes, attaquait un nombre important de souches (42,8 % avant 1950).

Le décompte des pourcentages d'attaque suivant le lieu de prélèvement (gorge, selles, pus) ne nous a pas montré de différences appréciables. Plus instructive est la fréquence des différents groupes.

Fréquence des différents groupes

Sur 174 souches :

Non typables	Souches typables					
	I	II	III	I-III	IV	V
	Nombre de souches :					
27	89	2	7	44	1	4
	Pourcentage :					
15,5	60,5	1,4	4,8	29,9	0,7	2,7

Parmi les souches que nous avons typées, il y a donc prédominance de deux groupes, le groupe I et le groupe I-III (phages majeurs des groupes I et III).

Ces deux groupes englobent 90,4 % des souches typables.

De même que Turpin et Pillet, nous trouvons un groupe II très peu fourni.

Répartition des groupes selon l'origine des souches

Groupe de Staphylo	Groupe des phages					
	I	I-III	II	III	IV	V
A	69,2 %	26,1 % + 95,3 %	0	4,6 %	0	0
B	41,9 %	38,7 % + 80,6 %	0	6,4 %	3,2 %	9,6 %
C	61,9 %	30,9 % + 92,8 %	0	4,7 %	0	2,3 %
D	42,8 %	28,5 % + 71,3 %	28,5 %	0	0	0

On voit que *la prédominance du groupe I et du groupe I-III se retrouve,* quelle que soit l'origine des souches. *Le pourcentage total de ces deux groupes est plus élevé parmi les souches ayant donné des staphylococcies,* c'est-à-dire dans le groupe A d'hôpital et dans le groupe C de collectivité, où l'étude des observations a montré la grande fréquence des accidents staphylococciques. On peut penser que ces deux groupes englobent les staphylocoques ayant un pouvoir pathogène élevé et que ce sont eux qui sont le plus souvent responsables des infections staphylococciques. *Nous avons rencontré deux souches du groupe II,* c'est-à-dire lysées par le phage majeur 3 C, chez deux nourrissons sains venus à la consultation de diététique, ce qui représente 28,5 % ; mais nous n'avons trouvé que 7 souches typables de cette provenance.

Le groupe IV n'a été rencontré qu'une fois chez un nourrisson du groupe B. Le groupe V, c'est-à-dire celui des staphylocoques lysés par le phage 68 seul, a été trouvé quatre fois, mais pas une seule fois parmi les nourrissons atteints de staphylococcies.

Nos typages faits il y a quelques mois, semblent marquer un pas de plus dans *l'évolution vers la diminution du nombre des grands groupes de staphylocoques,* diminution déjà sensible depuis quelques années. Les résultats se rapprochent de ceux presque contemporains de Turpin et Pillet qui trouvent avec la plus grande fréquence le groupe I mais qui, ensuite, classent le groupe III pur qui représente 46 parmi les 117 souches typables qu'ils ont étudiées. Dans nos résultats, *le groupe I-III a pris par sa fréquence la place du groupe III.*

La monotonie de nos résultats paraît indiquer une évolution vers l'unification des groupes de staphylocoques.

Cette raréfaction des staphylocoques du groupe II et la tendance à la diminution du nombre des groupes de staphylocoques, si elle paraît nette sur nos statistiques comme sur celles de Pillet, ne pourra être tenue comme une évolution générale des staphylocoques, que dans la mesure où elle se retrouvera dans

les chiffres des autres régions et aussi de l'étranger. Nos prélèvements proviennent de trois lieux différents mais portent sur des enfants d'une seule région.

Nous avons ensuite cherché à savoir *si le traitement par les antibiotiques modifiait la répartition des groupes de staphylocoques.* Nous avons classé d'une part les souches prélevées chez les nourrissons traités par les antibiotiques et d'autre part, celles qui provenaient de nourrissons qui n'avaient pas reçu d'antibiotiques depuis plusieurs mois, ou même qui n'avaient jamais été traités de cette manière.

Nous nous sommes attachés seulement aux groupes phagiques I et I-III à cause de leur fréquence.

Souches de nourrissons traités récemment	65,9 %	28,5 %
Souches de nourrissons non traités	55,7 %	30,7 %

Ces chiffres montrent que *le pourcentage des souches du groupe I est plus important chez les malades déjà traités que chez les autres.* Cette augmentation du groupe I ne s'est pas faite aux dépens du groupe I-III, mais plutôt par disparition des autres groupes. On remarque chez les malades traités *l'absence presque complète des souches des groups II, IV et V.* Le pourcentage du groupe III (non marqué sur le tableau), diminue légèrement. Ceci tend à prouver, du moins pour les staphylocoques que nous avons étudiés, que le groupe prédominant est sans conteste le groupe I et que la proportion des souches de ce groupe augmente sous l'effet du traitement, ce que l'on peut expliquer soit par des mutations de germes, soit plus vraisemblablement par les caractères de résistance des souches de ces groupes (caractères que nous étudierons plus loin).

Nous n'avons pas retrouvé le passage décrit par Turpin et Pillet (53), de la forme 52-52 A à la forme 53, après traitement par les antibiotiques.

Fréquence des groupes suivant le lieu de prélèvement

Nous avons étudié le pourcentage des groupes de staphylocoques, selon que ceux-ci avaient été prélevés dans la gorge, les selles ou le pus.

Gorge	61,8	1,8	29	3,6	0	3,6
Selles	62,7	0	31	4,4	1,5	0
Pus	52,1	4,3	34,7	8,7	0	0

Les proportions des groupes I et I-III peuvent être considérées comme tout à fait équivalentes dans les prélèvements provenant de la gorge et des selles. Il n'y a donc pas eu de modifications du staphylocoque, décelables par un changement de groupe phagique au cours du passage des bactéries à travers le tube digestif. Par contre, l'examen des pus à staphylocoques montre une augmentation du groupe III et du groupe I-III, mais une diminution du groupe I.

L'étude des staphylocoques par les bactériophages spécifiques nous a permis d'observer que, par les méthodes employées, 15 % des souches pathogènes n'ont pu être typées. Parmi les 5 groupes de staphylocoques, nous avons trouvé par ordre de fréquences décroissantes le groupe I, puis le groupe I-III enfin le groupe III. Les trois derniers groupes (II, IV et V) n'ont été observés que rarement. Les groupes I et I-III représentent 70 à 90 % des souches. Le séjour en collectivité et le traitement par les antibiotiques paraissent augmenter — dans le milieu où nous avons opéré — la fréquence des staphylocoques du groupe I. Prélevés dans le rhino-pharynx ou dans les selles, les staphylocoques pathogènes se répartissent également dans les différents groupes.

III. - SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES SOUCHES TYPÉES

A). — GENERALITES ET TECHNIQUE

Nous avons recherché la sensibilité aux antibiotiques suivants : Pénicilline, Streptomycine, Auréomycine, Chloramphénicol, Terramycine, de toutes les souches étudiées par la méthode des phages.

La technique utilisée, préconisée par CHABBERT (6), est celle de diffusion en gélose au moyen de disques de papier imprégnés et séchés. Nous avons choisi cette méthode à cause de sa simplicité, et, parce qu'employée dans des conditions bien standardisées, elle permet d'avoir des résultats comparables entre eux. On connaît ainsi le pouvoir bactériostatique « in vitro » des antibiotiques vis-à-vis du staphylocoque.

Les disques sont ceux préparés par l'Institut Pasteur sous le nom de « disques pour la détermination de la sensibilité microbienne aux antibiotiques ». Le milieu de culture utilisé est celui fourni par l'Institut Pasteur sous le nom de « gélose pour épreuve de sensibilité aux antibiotiques », coulé en boîtes de Petri de 10 cm.

Quelques précautions sont nécessaires pour obtenir des résultats comparables : la teneur du milieu en différents éléments, son pH et sa profondeur doivent être constants pour tous les antibiogrammes, car tous ces facteurs influent sur la diffusion des antibiotiques et la croissance des germes, et font de ce fait varier les résultats.

Nous sommes partis, pour chaque détermination, de la culture de 18 heures en eau peptonée glucosée ayant servi au typage. Une anse de platine de cette culture est portée dans 10 cc. d'eau distillée stérile. On ensemence le milieu avec une goutte de la dilution et l'étalement est fait avec une pipette coudée. Les cinq disques (Pénicilline, Streptomycine, Chloramphénicol, Auréomycine, Terramycine) sont alors placés dans la boîte qui est renversée et mise à l'étuve pendant dix-huit heures.

Les diamètres d'inhibition permettent de diviser les souches en sensibles, limites et résistantes.

	P	S	A	C	T
Sensibles . Au dessus de	30	28	25	30	28
Limites	30-20	28-20	25-20	30-20	28-20
Résistantes Au dessous de	20	20	20	20	20

Ces diamètres correspondent à des concentrations inhibitrices recherchées avec une souche-test dans des conditions semblables d'expérimentation. CHABBERT a établi des courbes de correspondance permettant de traduire les diamètres en taux de sensibilité exprimés en unités/cc.

Cette méthode de recherche de sensibilité « in vitro » au moyen de disques d'antibiotiques, bien que pouvant être critiquée à maints égards, nous a paru être d'une précision suffisante pour notre étude de l'endémie staphylococcique.

Remarquons que le résultat obtenu ne teste pas la résistance de l'ensemble des staphylocoques d'un prélèvement mais celle d'une seule colonie qui est la même que celle qui a été typée ; ce qui permet de chercher ultérieurement une correspondance entre les deux méthodes.

Nous n'avons trouvé que très rarement des plages résistantes sur l'aire de la zone d'inhibition. Dans ces quelques cas, nous avons considéré le germe comme résistant à l'antibiotique donné.

B). — RESULTATS DES ANTIBIOGRAMMES

Nous avons conservé pour les antibiogrammes les groupes formés pour les typages.

A - Staphylocoques prélevés chez des nourrissons atteints de staphylococcie.

B - Staphylocoques prélevés chez des nourrissons atteints d'affections diverses.

C - Staphylocoques prélevés chez des nourrissons de l'Assistance Publique.

D - Staphylocoques prélevés chez des nourrissons de consultations externes.

Les pourcentages exprimés sont ceux des souches résistantes :

Pénicilline	84,2 %
Streptomycine	58,4 %
Auréomycine	52 %
Chloramphénicol	22,8 %
Terramycine	52,6 %

Ce résultat montre la très grande résistance des staphylocoques à la pénicilline ; ce qui est actuellement bien connu.

De nombreuses statistiques ont mis en évidence l'augmentation de résistance qui s'est produite en quelques années vis-à-vis de cet antibiotique.

Alors qu'en 1947, le chiffre des souches résistantes à la pénicilline était de 10 %, en 1949 il y avait 60 à 80 % de souches résistantes dans les hôpitaux et 15 à 20 % dans la pratique civile (Barber).

En 1951, des statistiques de Chabbert et Terrial (7) montrent qu'il y a 55 % de souches résistantes à la pénicilline.

Elles s'élèvent en 1952 à 68 % chez les malades de ville (8) ; c'est le taux existant en 1949 dans les hôpitaux.

Parmi l'ensemble des staphylocoques non sensibles à la pénicilline, un petit nombre serait authentiquement résistant à la pénicilline, la plus grande partie sécrète un enzyme pénicillinasique qui neutralise l'effet thérapeutique de cet antibiotique (MARTIN, CHABBERT, 45).

Cette augmentation du nombre des germes résistants à la pénicilline peut s'expliquer par un taux d'échanges élevés (surtout en collectivité) et par l'élimination des souches sensibles au profit des souches les plus résistantes.

Le même phénomène d'augmentation de résistance est en train de se produire pour les autres antibiotiques. Nos statistiques montrent que près de 60 % des souches examinées sont résistantes à la Streptomycine et la moitié environ le sont à l'Auréomycine et à la Terramycine. 22,8 % des souches seulement résistent au Chloramphénicol.

Pour ces quatre antibiotiques, une augmentation rapide est en train de se produire. Jusqu'en 1952, il y avait 4 à 8 % de résistants. Au cours de l'année 1952, CHABBERT note : Streptomycine, 23 %, Auréomycine, 22 %, Chloramphénicol, 12 %.

Nos chiffres plus récents, sont plus élevés encore.

Il est donc logique de s'attendre dans l'avenir à une évolution encore plus marquée vers la résistance à ces cinq antibiotiques.

Pourcentage des résistances par groupes

	P	S	A	C	T
A	85	72,8	74,8	38,5	74,8 %
B	83,7	56,7	43,2	18,9	43,2 %
C	85	46	32,6	7,7	34,6 %
D	66	33	33	0	33 %

Ces chiffres appellent quelques commentaires :

Dans tous les groupes, c'est la pénicilline qui compte le plus grand nombre de résistants et le Chloramphénicol qui en compte le moins, mais il faut remarquer pour cet antibiotique que 73,6 % des souches sont à la limite de la sensibilité (c'est-à-dire ont un taux de 15 à 60 mmg/Ml) et 4 % seulement sont sensibles.

Le plus grand nombre de résistants aux cinq antibiotiques est trouvé parmi les nourrissons atteints de staphylococcie ; ensuite chez les nourrissons hospitalisés pour affections diverses ; en troisième lieu se trouvent les nourrissons de collectivité.

Enfin, les staphylocoques de ville sont les plus sensibles : il n'y a pas dans ce groupe de résistants au Chloramphénicol. Le retard est important par rapport aux résultats trouvés dans les hôpitaux.

Il faut noter que nos statistiques de consultation (1er trimestre 1954) montrent une augmentation nette du nombre des résistants par rapport aux chiffres précédemment publiés.

Il est possible qu'il y ait des variations régionales ou même entre hôpitaux locaux, selon l'usage que l'on a fait des antibiotiques ; de plus, les contaminations peuvent modifier les chiffres ; mais la lecture des résultats d'autres régions ainsi que les chiffres publiés à l'étranger sont en faveur d'une même évolution.

Nous avons d'autre part été frappés par l'exacte ressemblance des résultats obtenus avec l'Auréomycine et la Terramycine, et cela quel que soit le lieu de prélèvement.

Il y a eu dans le temps une évolution des types de la résistance aux antibiotiques.

Jusqu'en 1950-51, les types les plus fréquemment rencontrés (7), étaient :

Type 1 : Staphylocoques sensibles à tous les antibiotiques.
Type 2 : Staphylocoques résistants seulement à la Pénicilline.
Type 3 : Staphylocoques résistants à Pénicilline-Streptomycine.

Chabbert a remarqué dans les premiers mois de 1952 l'apparition de deux nouveaux types :

Type 4 : Staphylocoques résistants à tous les antibiotiques.

Type 5 : Staphylocoques sensibles seulement au Chloramphén.

Cette sensibilité au Chloramphénicol est variable mais souvent limite.

Nos résultats ont donné :

	1	2	3	4	5	Divers
A	10	14,3	0	31,7	32,8	5,7 %
B	13,5	24,3	13,5	10,8	29,7	8,1 %
C	13,4	30,7	21,1	1,9	21,1	11,5 %
D	33,3	33,3	0	0	33,3	0 %
	13	22,6	9,6	18,4	28,5	7,7 %

Les résultats généraux montrent que le type sensible seulement au Chloramphénicol est devenu le plus important, ensuite vient le type résistant seulement à la Pénicilline, puis celui des résistants aux cinq antibiotiques.

Les deux types nouveaux : type de staphylocoques résistants aux cinq antibiotiques et type sensible seulement au Chloramphénicol comprennent actuellement plus de la moitié des souches.

Les pourcentages des différents types varient ici avec l'origine des souches. Dans le groupe des staphylococcies (groupe A), les staphylocoques des types 4 et 5 de résistances aux antibiotiques représentent 70 % des souches, alors que dans la catégorie des affections diverses (Groupe B) ils ne représentent plus que 40 % des souches. Parmi les nourrissons de collectivité, ils représentent 23 %.

On peut penser que l'explication en est la suivante : dans les hôpitaux où sont rassemblés les enfants ayant souvent des affections graves et qui nécessitent des traitements énergiques, l'emploi des antibiotiques a opéré une sélection par destruction

d'une grande partie des germes sensibles. Au contraire, en ville et dans les collectivités où l'on emploie plus rarement les thérapeutiques antibiotiques, les souches sensibles ou résistantes prolifèrent également et la sélection ne s'est pas encore opérée. L'endémicité constante maintient la transmission des différents types.

La grande proportion de germes résistants à la Pénicilline, qui se retrouve dans tous les groupes, provient de l'antériorité de cet antibiotique et de l'emploi inconsidéré qui en a été fait ; ce qui a provoqué la sélection.

Finland (23) avait signalé, dès les premiers traitements par la Terramycine, que cet antibiotique pouvait sélectionner, dans les flores plurimicrobiennes, des staphylocoques résistants. Chabbert et Terrial étudiant la flore fécale de malades traités par la Terramycine ont pu observer l'apparition de staphylocoques après diminution du nombre des entéro-bactéries. Monnier et Kaipainen ont montré l'importance de la résistance croisée entre Auréomycine, Chloramphénicol et Terramycine, résistance qui se produit à un degré moindre pour le Chloramphénicol.

Il est probable que les deux derniers types de staphylocoques (4 et 5) sont susceptibles de naître par résistance croisée, dans le milieu intestinal de malades ayant reçu « *per os* » ces antibiotiques.

L'action des antibiotiques sur la flore microbienne du tractus intestinal a abouti dans bien des cas, à une disparition des entérobactéries sensibles, puis à une réapparition, ou bien d'une flore semblable à la première, ou bien d'une flore composée de staphylocoques résistants ; on a d'ailleurs signalé dans ces circonstances quelques cas d'accidents digestifs qui sont considérés comme ayant une origine staphylococcique.

Janbon et ses collaborateurs (34) ont décrit un syndrome choléri forme par staphylocoques terramycino-résistants, survenu chez des sujets traités *per os* par cet antibiotique. Sur 150

sujets, 8 présentèrent ce syndrome qui se termina, pour 2 d'entre eux, par la mort. Tous ces malades ont été atteints par une véritable « toxi-infection endogène par des germes préexistants dont la virulence est exhalée par le déséquilibre de la flore intestinale ».

Un examen de nos statistiques pour nous rendre compte si les germes résistants aux antibiotiques ou seulement sensibles au Chloramphénicol étaient plus nombreux dans les selles que dans la gorge, ne nous a pas permis d'établir de différence, les proportions des deux types de staphylocoques étant à peu de chose près les mêmes dans la gorge et dans les selles.

Si la sélection des types s'est opérée surtout dans le tube digestif, il est probable que des contaminations extérieures et surtout une réinoculation du germe dans un autre endroit du corps ont rétabli l'équilibre des types et c'est pourquoi les résistants sont aussi nombreux dans la gorge que dans les selles.

En définitive, cette étude des résistances des staphylocoques pathogènes chez le nourrisson a essentiellement mis en évidence *la fréquence de certains types de résistance aux antibiotiques.*

Sous l'influence des traitements, s'est opérée une sélection par destruction des germes sensibles et multiplication des germes résistants d'où, en quelques années, l'augmentation rapide du nombre des staphylocoques pathogènes résistants à tous les antibiotiques ou sensibles seulement au Chloramphénicol : 50 % des staphylocoques étudiés possèdent ce type de résistance.

Ce sont surtout ces staphylocoques qui semblent être à l'origine de manifestations pathologiques.

IV. - ÉTUDE DES RAPPORTS entre le GROUPE DETERMINÉ par les PHAGES et les RÉSISTANCES aux ANTIBIOTIQUES

Si l'on étudie la résistance aux antibiotiques des souches des groupes I (52-52 A), I-III (52 A-53) et III (53) :

	Sensibles à tous les AB	Résistants à Pénicilline ou à 2 antibiotiques	Résistants à tous antibiotiques Sensibles au chloramphénicol
Groupe phage I	6,6 %	42,2 %	51,1 %
Groupe phage I-II ..	6,8 %	40,9 %	52,3 %
Groupe phage III ..	0 %	42,9 %	57,1 %

Ce tableau montre que l'on retrouve dans les groupes phages I et I-III, les mêmes proportions des différents types de résistances. Plus de la moitié des staphylocoques des trois groupes sont résistants à tous les antibiotiques ou sensibles seulement au Chloramphénicol. 40 % sont résistants à la Pénicilline ou à deux antibiotiques. 6 à 7 % seulement demeurent sensibles à tous les antibiotiques.

Le groupe III se différencie des deux autres groupes par l'absence de souches sensibles à la pénicilline. Fouace et Lutz (27) ont mis en évidence la relation existant entre la propriété de sécréter la pénicillinase et l'appartenance au groupe III. D'après eux, la réactivité aux phages et le fait de sécréter de la Pénicillinase seraient des caractères génétiquement liés. 85 % des souches du groupe III qu'ils ont examinées étaient sécrétri-

ces de Pénicillinase. Barber étudiant 140 de ces souches en trouve 85 appartenant au groupe III. William, Rippon, Downset, Miss Ronntree retrouvent la même relation. Nous l'avons trouvée dans 100 % des cas, mais notre statistique porte seulement sur 7 cas, elle doit donc être interprétée avec prudence, vu le nombre restreint des souches de ce groupe que nous avons examinées. En réalité, type bactériophagique et aptitude à sécréter la Pénicillinase, ne sont associés que dans un certain nombre de cas. Les réactions aux phages des souches de staphylocoques étant des caractères stables, Fouace émet l'hypothèse que les souches qui ne sécrètent pas de Pénicillinase ont perdu l'enzyme pénicillinasique. Ceci a été observé « *in vitro* » et pourrait se produire « *in vivo* ».

Le fait que des souches des autres groupes soient résistantes à la Pénicilline, est plus difficile à expliquer. J. Fouace (28) a pu, « *in vitro* », rendre trois souches résistantes à la Pénicilline sans qu'elles sécrètent de la Pénicillinase et sans qu'elles changent de type phagique.

Nous avons deux souches du groupe II : l'une est sensible à tous les antibiotiques, l'autre est sensible seulement au Chloramphénicol.

La souche du groupe IV est résistante à la Pénicilline.

Parmi les quatre souches lysées par le phage 68, une est résistante, les trois autres sont sensibles à tous les antibiotiques.

Les 7 souches des groupes phages II, IV, V que nous avons trouvées, se répartissent de la manière suivante :

2 sont résistantes à tous les antibiotiques ou sensibles seulement au Chloramphénicol ; 5 sont sensibles à tous les antibiotiques ou résistantes seulement à la Pénicilline.

Ceci semble indiquer que les 7 souches des groupes phagiques II, IV, V, sont plus sensibles aux antibiotiques (28,2 % seulement sont résistantes) que celles des groupes I, I-III et III. Il serait

intéressant de voir sur un nombre important des souches des groupes II, IV et V si ce faible pourcentage de résistants est retrouvé. Ce fait, s'il était vérifié, permettrait d'expliquer la disparition des staphylocoques des groupes phagiques qui possèdent un nombre élevé de souches sensibles aux antibiotiques.

Nous n'avons pas cherché la résistance aux antibiotiques des staphylocoques blancs non typables, mais TURPIN et PILLET étudiant des staphylocoques non pathogènes et des staphylocoques pathogènes ont trouvé une grande diversité de types de résistances tant pour les saprophytes que pour les pathogènes.

Il résulte donc de ce chapitre *qu'il ne nous a pas été possible de mettre en évidence, pour les souches étudiées, un rapport précis entre la sensibilité aux antibiotiques et le groupe phagique.*

On note seulement que :

1° les souches du groupe III (et celles du groupe IV) sont dans une très forte proportion résistantes à la Pénicilline. Il y aurait une correspondance entre l'appartenance au groupe III et le caractère de sécréter la Pénicillinase.

2° le nombre des souches résistantes paraît plus important dans les groupes I, I-III et III, qui rassemblent la plupart des staphylocoques, que dans les groupes II, IV et V en régression, mais ceci demande à être confirmé.

Nous n'avons pas retrouvé la correspondance décrite par TURPIN et PILLET entre la sensibilité à l'Auréomycine et à la Terramycine et le groupe phage 52-52 A (groupe I) ni entre la résistance à ces deux antibiotiques et l'appartenance au groupe III (phage 53).

Les germes résistants, de plus en plus nombreux, se répartissent selon les mêmes proportions dans nos trois grands groupes de phages.

Le nombre des germes résistants augmente aussi parmi les prélèvements effectués *chez les nourrissons vivant en dehors des collectivités*. Dans ce groupe, les résultats des typages sont particulièrement variés mais *les deux tiers des prélèvements sont encore sensibles à quatre au moins des cinq antibiotiques étudiés.*

V. - CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'ENDÉMIE STAPHYLOCOCCIQUE

Après avoir étudié séparément les moyens utilisés pour différencier les staphylocoques, nous allons tenter de dégager quelques faits de l'ensemble de ces résultats.

Au début de ce travail nous pensions, au moyen des typages par les bactériophages, trouver des réponses variées qui nous auraient permis, grâce à la division des souches en groupes et sous-groupes, d'individualiser un nombre important de staphylocoques différents. En réalité, nous avons trouvé des réponses assez monotones qui nous ont permis de faire entrer la plupart des staphylocoques étudiés dans quelques grands groupes.

Nous avons pu éliminer facilement les staphylocoques non pathogènes par leurs caractères particuliers. Ils ne fermentent pas le Mannitol, ne sécrètent pas de coagulase, ils ne sont pas lysés par les phages spécifiques que nous possédons. Tuqpin et Pillet pensent qu'il est possible d'expliquer cela soit par le manque de récepteurs correspondant aux phages utilisés, soit par le fait qu'ils possèdent des récepteurs différents (53). Seul leur spectre de résistance est comparable à celui des staphylocoques pathogènes.

Comme nous l'avons vu au début de ce travail, la fréquence des staphylocoques pathogènes est très grande surtout chez les nourrissons vivant en collectivité, que ceux-ci soient bien portants ou malades. La seule présence de staphylocoques pathogènes ne nous a pas permis de faire une différence entre ceux

qui vivent à l'état de saprophytes et ceux qui sont à l'origine des manifestations morbides. L'étude couplée des tests d'individualisation et de sensibilité aux antibiotiques n'a montré que peu de différence entre ces deux groupes de staphylocoques. C'est probablement sous l'influence de facteurs extrinsèques que la virulence du germe augmente et que celui-ci exerce son action pathogène.

Cependant 95 % des staphylocoques provenant des nourrissons atteints de staphylococcies, sont du groupe I et I-III, alors qu'il y en a seulement 80 % chez ceux qui ont été atteints d'affections diverses.

Dans la collectivité de l'Assistance Publique, où les enfants présentent à la longue des manifestations staphylococciques, 93 % des staphylocoques font partie des groupes I et I-III.

En ville nous ne trouvons que 71 % de ces deux groupes.

La grande fréquence des groupes I et I-III dans une collectivité d'enfants sains peut s'expliquer par les contaminations inévitables qui existent pour des nourrissons vivant en groupe, quelles que soient les précautions prises. Dans notre première catégorie de malades hospitalisés, 70 % des souches prélevées sont résistantes aux cinq antibiotiques ou seulement limites au Chloramphénicol, alors que seulement 40 % sont trouvées parmi les souches prélevées chez des malades hospitalisés pour des affections diverses.

Les nourrissons atteints de manifestations évidentes ou latentes ont une très grande proportion de staphylocoques du groupe I : 69 et 61 % alors que l'on n'en trouve que 42 % chez les enfants hospitalisés pour affections diverses. Il semble donc que ce soit le groupe I qui renferme les souches les plus pathogènes bien que la proportion des souches résistantes ne soit pas dans ce groupe plus élevée que dans le groupe I-III.

Les deux faits importants de l'endémie staphylococcique de notre hôpital sont donc :

— d'une part la quasi disparition du groupe II de staphylocoques, autrefois fréquent, et dans une proportion moindre, celle du groupe IV. Cette évolution ne semble pas seulement locale, puisque à Paris où TURPIN et PILLET ont typé en même temps que nous des staphylocoques du nourrisson, l'évolution s'est faite dans le même sens ;

— d'autre part l'augmentation en quelques années du nombre des souches pathogènes résistantes à tous les antibiotiques.

Cette tendance à la prolifération de certains groupes qui est notable dans les milieux étudiés mais qui devra être vérifiée dans les autres régions, peut s'expliquer par plusieurs hypothèses :

1° d'abord le rôle de la contamination qui, s'il ne peut être prouvé indubitablement par nos typages, les réponses données étant trop peu variées, est un fait d'observation courante : épidémies de pemphigus dans les crèches, auto-inoculation des lésions.

Nous avons pu étudier le staphylocoque d'un panaris. Celui-ci avait été prélevé sur une infirmière qui s'occupait depuis plusieurs mois de nourrissons hospitalisés. Ce staphylocoque était résistant à tous les antibiotiques et du groupe I, donc du groupe dominant parmi les nourrissons de l'hôpital ; on pouvait penser qu'il y avait eu contamination à partir des enfants dont elle s'occupait, étant donnée la date d'apparition du panaris.

2° le deuxième facteur est l'élimination sous l'influence des traitements antibiotiques des types sensibles.

3° Enfin il est possible, mais ceci demanderait à être démontré, qu'il y ait, comme l'écrit PILLET, une adaptation, c'est-à-dire « la transformation de la souche sous l'influence du milieu ou bien la prédominance d'un mutant résistant qui préexisterait à tout contact de la souche avec l'antibiotique ».

COEXISTENCE DE PLUSIEURS SOUCHES CHEZ LE MEME SUJET

Nous avons voulu nous rendre compte du nombre de souches de staphylocoques existant chez deux nourrissons hospitalisés depuis un certain temps et traités par les antibiotiques. Habituellement nous isolons du produit de prélèvement sur milieu de Chapman une ou deux colonies que nous étudions, car les résultats des typages ne peuvent être interprétés que si on utilise une culture pure. Notre méthode a l'inconvénient de prélever aveuglément un germe qui, s'il possède les caractères habituels de pathogénicité, n'est peut-être pas à incriminer dans l'affection observée. Pour diminuer les causes d'erreur, nous avons étudié vingt colonies provenant de quatre prélèvements effectués en même temps chez un nourrisson qui présentait depuis quinze jours une ostéomyélite de l'extrémité supérieure du tibia et, depuis la veille, une otite moyenne suppurée. Il a subi un traitement important et prolongé par antibiotiques.

Nous avons testé cinq colonies pour chaque prélèvement :

Gorge : les cinq colonies de la gorge sont absolument semblables. Elles sont du groupe phage I (52 A-68) et résistantes à tous les antibiotiques. On note seulement quelques différences dans l'intensité des attaques.

Selles : Quatre colonies sont du groupe phage I et résistantes à tous les antibiotiques. Elles présentent les mêmes caractères que celles de la gorge.

Une colonie est résistante, mais non typable. On peut penser que sa résistance a évité son élimination et qu'elle est d'origine exogène.

Oreilles : Les cinq colonies sont semblables entre elles et les mêmes que les neuf colonies prélevées dans la gorge et dans les selles.

Abcès de jambe : Quatre colonies sont identiques entre elles, mais elles sont du groupe I-III (52 A-53) et résistantes aux antibiotiques sauf au Chloramphénicol. Une colonie n'est pas typable et elle est sensible aux antibiotiques ; toutes les autres colonies étudiées étant résistantes, on peut penser que celle-ci est une souillure de prélèvement.

Donc, nous avons trouvé 14 colonies semblables du groupe I et résistantes à tous les antibiotiques ; quatre colonies semblables du groupe I-III et sensibles seulement au Chloramphénicol ; et deux colonies abérrentes.

Des prélèvements d'abcès de jambe faits à un mois et demi d'intervalle ont montré d'une part la constance du groupe du staphylocoque déterminé par les phages et d'autre part celle de la résistance de ce germe aux antibiotiques.

On peut donc penser : ou bien qu'il y a coexistence de deux types résistants chez ce malade ; ces deux staphylocoques ayant une origine différente, ou bien que l'un est une adaptation de l'autre, ce qui n'est qu'une hypothèse méritant d'être vérifiée.

Nous avons de même prélevé dix colonies dans la gorge et les selles d'un nourrisson traité depuis 10 jours environ par Pénicilline, Streptomycine et Chloramphénicol.

Toutes les colonies sont du groupe I et résistantes aux antibiotiques.

Il y a ici un type de souches de staphylocoques dans la gorge et dans les selles de même que dans l'exemple précédent, il y en avait deux types.

Après un séjour en hôpital au cours duquel un traitement par antibiotique est employé, *il y a donc une certaine unification de la flore staphylococcique*. La présence de staphylocoques sensibles chez des nourrissons traités et de staphylocoques résistants chez des sujets non traités, peut s'expliquer par les contaminations auxquelles les enfants sont soumis constamment en milieu hospitalier.

IDENTITE DES STAPHYLOCOQUES

On peut penser, sans l'avoir absolument démontré, que deux staphylocoques sont identiques s'ils présentent les mêmes réactions aux phages et s'ils ont le même antibiogramme.

Partant de ces données, nous avons essayé de voir dans combien de cas on trouvait dans la gorge et dans les selles un staphylocoque identique et quand on pouvait penser qu'il y en avait deux qui étaient différents.

Chaque fois que nous avons trouvé deux souches semblables par le typage et différentes par la résistance ou inversement, nous les avons éliminées, manquant de critère pour en déduire leur identité. On peut penser que, dans certains cas, ces souches sont les mêmes mais se sont modifiées par adaptation.

16 fois les réactions aux phages et aux antibiotiques furent exactement superposables pour les deux prélèvements.

12 fois elles furent nettement différentes.

Dans le groupe A, neuf fois les réactions furent semblables, quatre fois elles furent différentes.

Dans le groupe B, une fois les réactions furent semblables, et trois fois elles furent différentes.

Dans le groupe C, six fois les réactions furent semblables et cinq fois elles furent différentes.

Le pourcentage des souches identiques est donc plus élevé chez les enfants atteints de staphylococcie ou vivant en collectivité, ce qui est une preuve de plus de ce que nous avons déjà vu, à savoir que le traitement antibiotique et le séjour en collectivité accélèrent l'unification des types de staphylocoques.

Les résultats de notre étude de staphylocoques mettent surtout en relief la disparition des nombreux types de staphylocoques qui font place à deux grands groupes : I et I-III, fré-

quents surtout chez les malades ou les sujets sains qui ont été exposés à des contagions et qui ont été traités par les antibiotiques.

Cette modification de la flore staphylococcique dans le sens de deux grands groupes de staphylocoques de plus en plus résistants aux antibiotiques employés pose des problèmes pratiques difficiles à résoudre :

— Celui de l'importance croissante du staphylocoque pathogène dont la fréquence grandit d'année en année en même temps que se développent les accidents staphylococciques graves.

— Celui du traitement par les antibiotiques : après un certain temps le staphylocoque devient résistant à chaque nouvel antibiotique utilisé cependant que le germe sélectionné devient de plus en plus virulent.

Remarquons toutefois que, comme l'ont décrit certains auteurs, il n'y a pas de correspondance absolue entre la clinique et le laboratoire et que des malades traités par les antibiotiques auxquels les staphylocoques étaient « *in vitro* » résistants, ont vu leurs lésions staphylococciques disparaître, cependant qu'ils demeuraient porteurs de germes résistants.

Il faut en outre tenir compte d'une notion quantitative, l'antibiotique éliminant la plus grande partie des staphylocoques, l'organisme deviendrait apte à juguler par ses défenses naturelles le petit nombre de germes subsistants.

D'après Mayoux et Bertoye (46), la résistance des germes varierait non seulement « *in vivo* » et « *in vitro* » mais encore suivant le tissu dans lequel ils sont prélevés. Ces recherches mériteraient des travaux complémentaires portant sur un nombre important de souches provenant de territoires différents.

PERSPECTIVES D'AVENIR

La sanction en est la recherche de nouvelles armes thérapeutiques :

— Associations d'antibiotiques (51) déjà utilisées largement d'une manière quelquefois empirique ; nous faisons allusion non pas à la sommation des pouvoirs bactériostatiques, mais à l'action bactéricide de doses suffisantes (Pénicilline-Streptomycine, Streptomycine-Chloramphénicol).

— Emploi d'antibiotiques nouveaux :

Erythromycine (Erythrocine) isolée de St. erythreus par Mac Guire et Collaborateurs (1952). Substance basique bactériostatique, active « *in vitro* » sur les Cocci Gram + : Gonocoques, Rickettsies, etc., qui est efficace par voie orale, de faible toxicité et bien tolérée. C'est une substance d'appoint dans le traitement des infections dues à des germes résistants aux principaux antibiotiques et en particulier contre les staphylocoques très résistants. A noter cependant la possibilité de résistance acquise « *in vivo* ».

Magnamycine (Carbomycine), isolée de St. halstedii en 1952, substance monobasique, bactériostatique, active « *in vitro* » contre les cocci Gram + et Gram —, les germes hémoglobinophiles, Rickettsies et quelques gros virus. Efficace par voie orale de faible toxicité et bien tolérée. C'est une substance d'appoint dans les infections pyogènes à germes pénicillino-résistants. Il n'y a pas encore de résistance acquise « *in vivo* ».

— Utilisation de bactériophages très actifs : l'unification des staphylocoques en 1 ou 2 grands groupes permettant d'avoir des bactériophages spécifiques du type correspondant. Ceux-ci ont été utilisés jusqu'ici tantôt avec succès : d'Herelle, Raiga (50), tantôt au contraire avec peu de résultat, l'adaptation rapide des staphylocoques aux phages étant la cause de certains échecs.

En ce qui concerne le diagnostic des infections à staphylocoques :

— *L'étude de la Sérologie* poursuivie récemment par TURPIN et PILLET, qui ont pu mettre en évidence une certaine coïncidence entre le type sérologique 8 et le phage 53, ainsi qu'entre le type sérologique I ou I-III et le type phage 52-52 A, pourra constituer un moyen de contrôle des groupes déterminés par les phages.

— Et surtout l'utilisation de nouveaux types de bactériophages plus spécifiques permettront peut-être, dans un proche avenir, de savoir dans tous les cas si deux staphylocoques sont identiques ou différents et d'en déduire les meilleurs moyens de lutte.

CONCLUSIONS

I

La différenciation entre les staphylocoques pathogènes et les staphylocoques non pathogènes est faite avec une bonne précision par l'utilisation du milieu de Chapman (gélose hypersalée au mannitol et au rouge de phénol) et la recherche de la Coagulase sur plasma de lapin oxalaté.

La fréquence du staphylocoque pathogène, qui apparaît très tôt dans la gorge et les selles du nouveau-né, n'a pas cessé de croître durant ces dernières années. D'après nos prélèvements, 80 % à 100 % des nourrissons séjournant en Hôpital ou en collectivités, et 68 % des nourrissons habitant en ville, sont porteurs de staphylocoques pathogènes. Il y a autant de porteurs parmi les nourrissons sains vivant en groupe que parmi les nourrissons atteints de staphylococcies.

Le fait de mettre en évidence un staphylocoque présentant les critères expérimentaux du pouvoir pathogène chez un nourrisson malade, ne permet pas d'affirmer que ce germe est en cause dans l'affection dont on recherche l'étiologie. Ce n'est que dans le cas d'une collection purulente où le staphylocoque pullule, qu'on peut le rendre responsable des troubles observés.

II

L'identification des staphylocoques par les bactériophages montre que les souches non pathogènes ne sont pas typables.

Quinze pour cent des souches pathogènes ne sont attaquées par aucun phage classique.

Dans le milieu où nous avons opéré, la répartition des groupes de staphylocoques s'est modifiée depuis quelques années ; les souches que nous avons typées appartiennent dans leur presque totalité à deux groupes : groupe I (phage (52 52 A), 60 % des souches ; groupe I-III (phage 52A 53), 30 % des souches.

Une souche attaquée par le phage 52 ne l'est pas par le phage 53 et inversement.

Les staphylocoques appartenant aux groupes II, III, IV et V sont rares.

Il y a eu une véritable disparition du groupe II, autrefois très fréquent. Le fait essentiel est donc l'évolution vers la diminution du nombre des grands groupes de staphylocoques.

Il y a davantage de staphylocoques du groupe I parmi les nourrissons atteints ou menacés de staphylococcie.

Le séjour en collectivité et le traitement par les antibiotiques augmentent la fréquence des staphylocoques du groupe I.

La répartition des différents groupes est la même dans la gorge et dans les selles.

III

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques des souches typées montre que 85 % des souches sont résistantes à la Pénicilline. 55 % environ le sont à la Streptomycine, à l'Auréomycine et à la Terramycine ; il n'y a que 25 % des souches résistantes au Chloramphénicol : c'est l'antibiotique le plus efficace.

Les staphylocoques des collectivités sont plus résistants que ceux de ville ; dans cette dernière catégorie, les deux tiers des prélèvements effectués sont encore sensibles à 4 au moins des 5 antibiotiques étudiés.

Les pourcentages des germes résistants ne cessent de s'élever d'année en année. On observe deux types de résistance :

— Staphylocoques résistants à tous les antibiotiques.

— Staphylocoques sensibles seulement au Chloramphénicol, qui représentent plus de 50 % des germes. On est en droit d'en chercher l'explication dans la généralisation de l'usage des antibiotiques qui opère la destruction des germes sensibles et permet aux résistants de se multiplier.

IV

Il n'y a pas de correspondance précise entre le groupe déterminé par les phages et les résistances aux antibiotiques. On note seulement que :

1°) La plupart des souches des groupes III et IV sont sécrétrices de Pénicillinase, donc résistantes à cet antibiotique, et que :

2°) Les groupes phagiques I, I-III et III semblent contenir un plus grand nombre de souches résistantes que les trois autres groupes phagiques.

V

Les staphylocoques pathogènes qui végètent dans la gorge ou les selles des nourrissons sains, ne peuvent être différenciés de ceux qui sont à l'origine de staphylococcies.

Sous l'influence d'un séjour en collectivité ou de traitements par les antibiotiques, on note une évolution vers la sélection d'un ou de deux grands groupes de staphylocoques (staphylocoques du groupe phage I ou I-III) en majorité résistants aux antibiotiques.

Cet état de choses, s'il facilite le diagnostic, pose des problèmes thérapeutiques importants que, dans un avenir prochain, l'étude sérologique et surtout bactériologique permettront certainement de résoudre.

GROUPE A. — GROUPE DES STAPHYLOCOCCIES

Nom	Phages lysant le staphylocoque			Groupes	Résistants P.	S.	A.	C.	T.
C... Isabelle									
7-11 S.	68+++	52 A++	53 plages	I-III	R	L	S	L	L
7-11 Pus		52 A+		I	R	S	S	L	S
R... J.-Claude									
7-11 G.		52 A++	53+	I-III	R	R	R	L	R
9-11 S.	68+ ++	52 A+++		I	R	R	R	R	R
21-11 G.	68 Pl.	52 A++		I	R	R	R	L	R
26-11 S.	68+	52 A ; ++		I	R	R	R	R	R
Bl... Michel									
5-12 G.		52 A+	53 pl.	I-III	R	R	R	R	R
3-12 Peau.				N.T.	L	S	S	S	S
21-12 Abcès.	68 ++	52 A ; +++		I	R	R	R	R	R
22-12 S.	68 pl.	52 A ++	53 +	I-III	R	R	R	R	R
26-12 S.		52 A +	53 ++	I-III	R	R	R	R	R
1-2 S.	68 pl.	52 A pl.	53 + ++	I-III	S	L	S	L	L
M... Joelle									
10-1 Pus		53+++		III	R	R	R	L	R
13-1 G.	68 +++	52 A+++		I	R	R	R	R	R
13-1 S.	68 + ++	52 A ++ +		I	R	R	R	R	R
21-1 G.	68+ +	52 A+++		I	R	R	R	R	R
21-1 Abc. jambe.	68 pl.	52 A .	53 ; ++	I-III	R	R	R	L	R
21-1 Abc. jambe.	68 pl.	52 A .	53+ ++	I-III	R	R	R	L	R
21-1 Pus d'or	68++	52 A+++		I	R	R	R	R	R
21-1 Pus d'or	68 ++	52 A+ +		I	R	R	R	R	R
22-1 S	68+++	52 A+++		I	R	R	R	R	R
22-1 S	68 ++	52 A+ ++		I	R	R	R	R	R
17-2 Abcès j.			53	III	R	R	R	L	R
T... Marie-Mart.									
30-9 Pus plèvre	52 A+	54 plages		I-III	R	R	R	L	R
28-9 Pus —	52 A+	54 plages		I-III	R	R	R	L	R
12-10 G.	44 A pl.	52 A++	53++	I-III	R	R	R	R	R
12-10 S.	68+	52 A++		I	R	R	R	R	R
12-10 Pus.	68 +	52++	52 A+++	I	R	L	S	L	L
21-11 G.	68 ++	52+	52 A++	I	R	L	S	R	L
24-11 S.	68++	52 A++		I	R	R	R	R	R
21-11 G.	68 +	52 A+ ++		I	R	R	R	R	R
21-11 G.	68 +	52 A++		I	R	R	R	R	R
23-1 G.	68 ++	52 A++		I	R	R	R	R	R
21-1 S.	68 pl.	52 A++		I	R	R	R	R	R
22-1 S.	68 ++	52 A+++		I	R	R	R	R	R

Nom	Phages lysant le staphylocoque	Groupes	Résistants P.	S.	A.	C.	T.
L... Marie-Hél.							
19-11 Urines	52 A+ 53 pl.	I-III	R	R	R	L	R
21-11 G.	52 A+	I	R	R	R	L	R
22-11 G.	68 pl. 52 A+	I	R	R	R	L	R
25-11 S.	52 A++	I	R	R	R	L	R
M... Didier							
12-11 S.	68+++ 52 A++ 53+ 47 B pl.	I-III	R	R	R	L	R
A... Jean-Marie.							
6-1 G.	68 pl. 52+ 52 A++	I	R	L	S	L	L
6-1 S.	52+ 52 A++	I	R	L	S	L	L
C... Patrick							
24-10 Pus.	52 A++	I	S	R	R	L	R
25-10 G.	52 A++ 53++	I-III	R	R	R	R	R
S... Marie-José.							
23-1 Pus d'or.		N.T.	S	R	R	L	R
28-1 Pus d'or.		N.T.	S	L	R	L	R
O... Jean-Michel							
1-2 Pus d'or.		N.T.	S	L	S	L	L
P... Marcel							
15-2 G.	68+ 52 A+++	I	R	R	R	R	R
15-2 S.	68++ 52 A+++	I	R	R	R	R	R
S... Martine							
1-2 S.		N.T.					
R... Daniel.							
5-2 G.	68 pl. 52 A pl.	I	R	R	R	R	R
5-2 S.	68 pl. 52 A+++ 53++	I-III	S	L	S	L	L
V... Martine							
18-10 S.	52 A pl.	I	R	R	R	L	R
7-11 G.		N.T.	R	R	R	L	R
9-11 S.	52 pl. 52 A+++	I	R	R	R	L	R
G... Claude.							
29-12 S.	52 pl. 52 A+++ 51, 47, 47 A, 47 B, 68, 42 B, 42 E, pl.	I	S	L	S	L	L
2-1 S.	68+++ 52 A+++ 47 A pl.	I	R	L	S	L	S
D... Jean-Marie.							
26-12 S.	52+++ 52 A+++	I	R	L	S	L	L

Nom	Phages lysant le staphylocoque			Groupes	Résistants P.	S.	A.	C.	T.
U... André.									
15-10 G.				N.T.					
20-10 S.	68+++ 29 pl.	52++	52 A +++	I	R	L	L	L	L
25-10 G.	68 +++	52+ +++	52 A +++	I	R	L	L	L	L
F... Nicole.									
12-10 G.	52 pl.	52 A+++		I	S	L	L	L	L
14-10 S.	29 A pl.	47 pl.	53+++	III	R	R	R	L	R
10-2 Pus abcès.	68+ +	52 A + +++		I	R	R	R	R	R
H... Christian									
8-10 S.	68+++	52 A pl.		I	S	L	L	L	L
A... Lydia									
21-10 S.		52 A+		I	R	R	R	L	R
22-1 G.	68 pl.	52 A pl.		I	R	R	R	L	R
21-1 G.	68 pl.	52 A pl.	53 pl.	I III	R	R	R	L	R
22-1 S.		52 A pl.	53 pl.	I-III	R	R	R	L	R
R... Jean									
27-10 G.			52 A + +	I	R	R	R	L	R
27-10 S.			52 A + +	I	R	R	R	L	R
27-10 Pus.	68 .	52 + +	52 A +++	I	R	S	L	L	L

G. = Gorge. — S. = Selles.
N T. = Non typable.
P. = Pénicilline.
S. = Streptomycine.
A. = Auréomycine.
C. = Chloramphénicol.
T. = Terramycine.
R = Résistant.
S = Sensible.
L = Limite.

GROUPE B. — GROUPE DES AFFECTIONS DIVERSES

Nom	Phages lysant le staphylocoque			Groupes	Résistants P.	S.	A.	C.	T.
S... Dolorès									
4-2 S.	68+	52++	52 A+++	I	R	L	S	L	L
R... Pierre									
8-1 G.				N.T.					
14-1 G.	68+++	52 A+++		I	R	R	S	L	L
8-1 S.		52 A pl.	53+++	I-III	R	R	R	L	R
H... Gérard									
11-1 S.	68 pl.	52+++	52 A+++	I	R	L	S	L	L
13-1 S.	68+++	52+++	52 A+++	I	R	R	L	L	L
O... Yves									
12-11 S.	68+++	52 A+++		I	R	R	S	L	L
	47, 47 A, 47 B, 42 D, 42 E, 29 A, 29, 31 pl.								
B... Marie-José									
13-1 S.	68+			V	L	S	L	L	L
L... Serge									
13-1 S.	68+	52 A++	53 pl.	I-III	R	L	S	L	L
M... Ghislaine									
22-11 S.	68+	52 A+		I	R	L	S	L	L
26-11 S.	68+	52 A+		I	R	L	S	L	L
T... Joëlle									
26-12 S.	68+	52 A++	53+	I-III	R	L	S	R	L
30-12 S.	68 pl.	52 A+	53+	I-III	R	L	S	R	L
B... Marie-Th.									
4-10 S.				N.T.	S	S	L	L	L
14-10 S.	52 A+	53+		I-III	R	R	R	R	R
13-10 G.		53+		III	R	R	S	L	L
7-11 G.	68+	52 A+	53+++	I-III	R	R	S	S	L
9-11 S.	68+			V	R	R	R	R	R
A... Jeanne									
20-10 S.	68+++	52+++	52 A+++	I	S	L	S	L	L
M... Albert									
13-10 G.		52 A+		I	R	R	R	L	R

Nom	Phages lysant le staphylocoque	Groupes	Résistants P.	S.	A.	C.	T.
M... Christian							
21-10 S.		N.T.	S	R	R	L	R
C... Francis							
20-10 S.	53+	III	R	R	R	L	R
25-10 S.	42 E+ 47 A++	IV	R	S	S	S	L
A... Gérard							
7-11 G.	68+ 52 A++ 53, 47, 47 A, 42 D, 42 E, 29 A, 3 A	I	R	R	R	L	R
9-11 S.		N.T.	R	R	R	L	R
20-10 S.		N.T.	S	S	S	S	S
I... Jacqueline							
17-10 S.		N.T.	R	S	S	L	S
S... Dominique							
20-10 S.		N.T.	R	S	S	L	L
L... Christian							
8-1 S.	68++ 52 A++	I	R	R	R	L	R
L... Jocelyne							
26-12 S.	68+++ 52 A++ 53+	I-III	R	R	R	L	R
15-1 S.	68+++ 53+ 44 A, 47 B pl.	I-III	R	R	R	L	R
1-2 S.	68+++ 52 A++ 53 pl.	I-III	R	R	R	L	R
B... William							
3-12 S.	68+ 52 A+++	I	R	R	R	L	R
O... Nicolle							
20-11 G.	68+	V	S	L	S	L	L
V... Odette							
15-1 S.	68+ 52 A+ 53+	I-III	R	L	L	L	L
B... Francis							
16-10 S.	52 A++ 53+	I-III	R	R	R	R	R
25-10 G.	52 A+ 53+	I-III	R	R	R	R	R
F... Francis							
21-10 S.	68+ 52 A+	I	R	R	R	L	R

C. — GROUPE DE COLLECTIVITE

(Assistance publique)

Nom	Phages lysant le staphylocoque	Groupes	Résistants P.	S.	A.	C.	T.
C... Dominique							
16-11 Pus	68++ 52 A++	I	R	L	L	L	L
17-11 S.		N.T.	S	L	R	L	R
19-11 G.	68++ 52 A+++	I	R	R	R	R	R
Déc. G.	68+ 52 A+	I	R	R	R	L	R
Déc. S.	68+ 52 A+	I	R	R	R	L	R
M... Jean-Pierre.							
3-12 G.	68+++ 52 A++ 53 pl.	I-III	R	R	R	L	R
3-12 S.	68+++ 52 A++	I	R	R	L	L	L
3-12 Pus	68+ 52 A++ 53 pl.	I-III	R	R	S	L	L
22-12 G.	68+++ 52 A+ 53+ 44, 44 A, 47 B pl.	I-III	R	R	R	L	R
31-12 S.	68+++ 52 A++	I	R	R	R	L	R
31-12 Pus.	68+++ 52 A+ 53++	I-III	R	R	R	L	R
R... Jean-Louis							
27-10 G.	52 A++	I	R	R	R	L	R
27-10 S.	52 A+	I	R	R	R	L	R
27-10 Pus.	68 pl. 52++ 52 A+++	I	R	S	L	L	L
Déc. G.	52 pl. 52 A+++	I	R	R	R	L	R
Déc. S.	52+ 52 A+++	I	R	L	S	L	L
M... Bernard							
Oct. G.	68+++ 52 A+++	I	S	L	L	L	L
Oct. S.		N.T.	L	L	S	L	L
Déc. G.	68+ 52 pl. 52 A+++	I	R	R	S	L	L
Déc. S.	52 A+	I	R	L	S	L	L
E... William							
Oct. G.		N.T.	S	L	S	L	S
Oct. S.		N.T.	R	L	S	R	L
Déc. G.	52+++ 52 A+++ 42 B pl.	I	R	L	S	L	L
Déc. S.	68+++ 52 pl. 52 A+++ 47, 47 A, 47 B pl	I	R	L	S	L	L
A.. Marie-Claire							
Oct. G.		N.T.	R	L	S	L	L
Déc. G.	52 A+ 53+	I-III	R	R	S	L	L

Nom	Phages lysant le staphylocoque	Groupes	Résistants P.	S.	A.	C.	T.
C... Jacques							
Oct. S.	68 pl. 52 A+++	I	R	L	S	S	S
Déc. G.	52 A pl. 53+++	I-III	R	R	S	L	L
Déc. S.	52 A pl. 53+++	I-III	R	R	S	L	L
V... Lisette							
Oct. G.	68+++ 52++ 52 A++	I	R	L	S	L	L
Oct. S.		N.T.	R	L	R	L	R
Déc. G.		N.T.	L	L	S	L	L
Déc. S.	52+++ 52 A+++	I	R	R	L	L	L
M... Franck							
Oct. G.		N.T.	R	L	S	L	L
Oct. S.	47++	III	R	S	R	R	R
Déc. G.	52 A+++	I	R	L	L	L	L
Déc. S.	52 A+++	I	R	L	L	L	L
B.-C... Yvan							
Déc. G.	68+++ 53+++ 42 D++	III	R	R	L	L	L
Déc. S.	52+++ 52 A+++	I	R	R	L	R	L
P... Mauricette							
Déc. G.	52 A+ 53+++	I-III	R	R	R	L	R
Déc. S.	52 A pl. 53+++	I-III	S	L	L	L	L
J... Claude							
Déc. G.	68 pl. 52 A++ 53++ 44 pl.	I-III	R	L	L	L	L
Déc. S.	52 A++ 53+++ 44 pl.	I-III	R	L	L	L	L
V... Alain.							
Oct. G.	68 pl. 52 A+	I	R	R	S	L	L
Déc. G.	52 A+++	I	R	R	R	L	R
Déc. G.	52 A+ 53+	I-III	R	R	S	L	L
Déc. S.	52 A+	I	R	L	L	L	L
L... Jean-Bernard							
Oct. S.		N.T.	R	L	R	L	R
N... Martine							
Oct. S.		N.T.	R	L	R	L	R
F... Francis							
Déc. G.	52+++ 52 A+++	I	R	R	L	L	L
S... Patrice							
Oct. G.	68+++ 52 A pl. 53+	I-III	R	L	L	L	R
N...							
Oct. G.	68+	V	L	L	S	L	L

GROUPE D. — CONSULTATION EXTERNE

Nom	Phages lysant le staphylocoque			Groupes	Résistants P.	S.	A.	C.	T.
A... Hélène									
G.				N.T.	S	S	S	S	S
G...									
G.	68++	52++	52 A+++	I	R	R	R	L	R
M... Hadjn									
G.	68+++	52 A pl.		I	R	L	S	L	L
S... Viviane									
G.				N.T.	S	L	S	L	L
L... Anne-Marie									
G.	68+	52 A+		I	R	L	S	L	L
C... Patrick									
G.	68++	3 B+	3 C+++	II	S	L	L	L	L
P... Patrick									
Plaie ombilic	68+	52 A+	53+	I-III	R	R	R	L	R
Eryth. fessier	68 pl. 51 pl. 3 A+ 3 B+ 3 C++			II	R	R	R	S	R
S... J.-Bernard									
G.	68+	52 A+	53+	I-III	R	L	S	L	L

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Le Doyen :
Pour le Doyen, l'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu : Le Président du Jury :
A. FONTAN.

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 14 juin 1954.
Le Recteur : E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1 BERTOYE A. et MONNET P. — L'infection des maternités chez le nouveau-né. *Le Nourrisson*, 1950, *38*, 209.

2 BLAIR J.-E. et HALLMAN F.A. — Staphylococcal antihémolysin in osteomyelitis and other staphylococcal infection. *J. Bact.* 1936, *31*, 81.

3 BURNET F.M. — Bacteriophage activity and the antigenic structure of bacteria. *J. Path. a. Bact.* 1930, *33*, 647.

4 BUTTIAUX R. et PIERRET J. — Les staphylocoques pathogènes dans les selles des nourrissons normaux. Origine des staphylocoques pathogènes fécaux des nourrissons normaux. *Ann. Ins. Pasteur*, 1949, *76*, 480.

5 CASTELLO L. et MAGGIA O. — Recherches sur la présence dans la muqueuse nasale des nouveau-nés dès les premiers jours de la vie de staphylocoques avec étude de leur sensibilité surtout à la Pénicilline. *Giorn. Batt. Immun.* 1951, *43*, 120.

6 CHABBERT Y. — Quelques points particuliers à propos de la méthode des disques pour la détermination de la sensibilité microbienne aux antibiotiques. *Ann. Biol. Clin.* 1951, *9*, 544.

7 CHABBERT Y. et TERRIAL G. — Evolution actuelle des types de résistance aux antibiotiques chez les staphylocoques pathogènes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *83*, 499.

8 CHABBERT Y., TERRIAL G. et SCHUTZENBERGER M.S. — Evolution de la sensibilité aux antibiotiques des germes isolés chez les malades de ville de 1949 à 1952. *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, *84*, 952.

9 CHAPMAN G.H., LIEB C.W., BERENS C. et CURCIO L.G. — Isolation of probable pathogenic staphylococci. *J. Bact.* 1937, *33*, 533.

10 CHAPMAN G.H., BERENS C., CURCIO L. et NILSON E.L. — Pathogenic staphylococci ; their isolation and differentiation from non pathogenic types. *J. Bact.*, 1937, *33*, 646.

11 Chapman G.H., Berens C., Nilson E.L., et Curcio L.G. — Differentiation of pathogenic staphylococci from non pathogenic types. *J .Bact.* 1938, *35,* 311-334.

12 Chapman G.H. — Significances of sodium chloride in studies of staphylococci. *J. Bact.* 1945, *50,* 201-203.

13 Chapman G.H. — A single culture medium for selective isolation of plasma-coagulating staphylococci and for improved testing of Chromogenesis, plasma coagulation mannitol fermentation and the stone reaction. *J. Bact.* 1946, *51,* 405-409.

14 Christie R. et Keogh E.V. — Physiological and serological characteristic of staphylococci of human origin. *J. Path. a. Bact.* 1940, *51,* 189.

15 Cowan S.T. — Classification of staphylococci by precipitation and biological reactions. *J. Path. a. Bact.* 1938, *46,* 31.

16 Cowan S.T. — Classification of staphylococci by slide agglutination. *J. Path. a. Bact.* 1939, *48,* 189.

17 Craigie J. et Yen C.H. — The demonstration of types of B. typhosus by means of preparation of type II Vi phage. *Canad. Pub. Health J.,* 1938, *29,* 448.

18 Cruickshank R. — Staphylocoagulase. *J. Path. a. Bact.* 1937, *45,* 295.

19* Delezenne C. — Action leucocytique des agents anticoagulants du groupe de la peptone. *Arch. physiol. Norm. Path.* 1898, *10,* 508.

20 Devenish E.A. et Miles A.A. — Control of staphylococcus Aureus in operating-theatre. *Lancet,* 1939, *266,* 1088-1094.

21 Duncan J.T. et Walker J. — Staphylococcus aureus in the mil of nursing mothers and the alimentary canal of their infants. *J. Hyg. Cambridge,* 1942, *42,* 474.

22 Dumas J. — Staphylococcus. *Bactériologie Médicale,* 1951, 287-300.

23 Dumas J. — Titrage des antibiotiques. *Bactériologie Médicale,* 1951, 1174.

24* Fairbrother R.W. — *J. Path. a. Bact.* 1940, *1,* 83.

25 Felsen N.J. et Lapin J. et Coll. — Staphylococcie infections in hospital nurseries and pediatrics wards. *Am. J. Dis. Child.* 1951, *81,* 553.

26 Fisk R.T. — Studies on staphylococci. II Identification of staphylococcus aureus strains by means of bacteriophage. *J. Inf. Dis.,* 1942, *71,* 161.

27 Fouace J. et Lutz A. — Type bactériophagique des staphylocoques pathogènes sécréteurs de pénicillinase. *Ann. Inst. Past.*, 1953, *85*, 387-389.

28 Fouace J. — Relations entre la résistance à la Pénicilline acquise « in vitro » et la sensibilité aux phages chez les staphylocoques pathogènes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, *85*, 390.

29 Gillepsie E.H., Devenish E.A., et Cowan S.T. — Pathogenic staphylococci ; their incidence in nose and on skin. *Lancet*, 1939, *237*, 870.

30 Hallman F.A. — Pathogenic staphylococci in anterior nases ; their incidence and differentiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1937, *36*, 789.

31 D'Herelle F. — Bactériophage et ses applications thérapeutiques. *Pratique Médicale illustrée*, 1933, *45*, 1.

32 Hine T.G.M. — Serological classification of the staphylococci. *Lancet*, 1922, *11*, 1380.

33 Hobbs B.C. — A study of the serological type differentiation of staphylococcus pyogenes. *J. Hyg.* 1948, *46*, 222.

34 Janbon, Bertrand L., Roux J. et Salvaing J. — Superinfections staphylococciques de l'intestin et accidents cholériformes de la Terramycine. *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, 1952, *136*, 59.

35 Jordan E.O. — Production by staphylococci of substance causing food-poisoning. *J. Am. Med. Ass.* 1930, *94*, 1648-50.

36 Julianelle L.A. et Wieghard C.W. — Immunological specifity of staphylococci ; occurence of serological types. *J. Exp. Med.*, 1935, *62*, 11.

37 Koch F.E. — Elektivnährboden für staphylokokken. *Zentralbl. f. Bakt.*, 1942, *149*, 122.

38 Kourilsky R. et Mercier P. — Etude expérimentale sur les variations du pouvoir pathogène du staphylocoque, 1940, *6*, 116-117.

39 Kourilsky R. et Mercier R. — *Rev. Immun.*, 1942, *7*, 53.

40 Kourilsky R., Mercier R. et Pillet J. — Détermination du pouvoir pathogène des staphylocoques. *Ann. Biol. Clin.*, 1949, *5-6*, 173.

41 Lapeyre-Mensignac P. — Identification des staphylocoques par les bactériophages. *Thèse Fac. Pharm.*, Bordeaux, 1950.

42 Levesque J. et Coffin C. — Remarques sur l'intérêt de la coproculture dans l'étude de maladies de la nutrition du nourrisson. *Nourrisson*, 1951, *2*, 156.

43 LEVESQUE J. et Mme PECKER. — Valeur de la recherche du staphylocoque pathogène dans les cavités naturelles du nourrisson. *Nourrisson*, 1952, *5*, 189.

44* MAC FARLAN A. — *Brit. Med. J.*, 1948, *2*, 939.

45 MARTIN R., CHABBERT Y., SUREAU B. — Un problème d'actualité en pénicillinothérapie ; les staphylocoques producteurs de Pénicillinase. *Presse Médicale*, 1950, *58*, 197.

46 MAYOUX, BERTOYE, CARRAZ et REBATTU J.-P. — Notions nouvelles sur l'étude de la résistance des germes aux antibiotiques. *Presse Méd.*, 1953, *69*, 1398.

47 MERCIER P., PILLET J. et Mme CHABANIER. — Détermination des types de staphylocoques par l'agglutination. *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, *78*, 457.

48 OEDING P. — Examinations on penicillin resistant, serologically homogeneous staphylococci isolated from human mastitis. *Acta Path. Microb. Scand.*, 1952, *31*, 145-163.

49 PILLET J. — Sur quelques produits élaborés par les staphylocoques pathogènes. *Thèse Fac. Méd. Paris*, nov. 1948.

50 RAIGA A. — Réflexions sur la pathologie et la thérapeutique après 20 ans de traitement par les phages. *Vie Médicale*, 1948, *8*, 1.

51 SERVANTIE L., BENTEGEAT J, DUTOYA Mlle, et MARCY. — Détermination du pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations par la méthode de Chabbert. *J. Méd. Bordeaux*, 1953, *10*, 1151.

52 TOLENTINO P. et Coll. — Recherches expérimentales sur le mécanisme d'action de l'entéro-toxine staphylococcique. *Pediatria*, 1951, *59*, 309-319.

53 TURPIN R., PILLET J., CALMELS J. et Mme PILLET. — Recherches sur l'individualisation des staphylocoques ; application à l'étude de l'endémie staphylococcique. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, *75*, 3904.

54 WAHL R. et BLUM-EMERIQUE. — Thym l, bactéries et bactériophages. *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, *77*, 561.

55 WAHL R. et LAPEYRE-MENSIGNAC P. — Identification des staphylocoques par les bactériophages. I. Application aux staphylococcies cutanées récidivantes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, *78*, 353.

56 Wahl R. et Lapeyre-Mensignac P. — Identification des staphylocoques par les bactériophages. II. Essai de classification des staphylocoques par la méthode des phages. *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, *78*, 765.

57 Wahl R. et Fouace J. — Sur les principes de classification des staphylocoques pathogènes par la méthode des phages. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 542.

58 Wahl R. et Fouace J. — Isolement et emploi de phages nouveaux pour identifier les souches de staphylocoques pathogènes insensibles aux phages classiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1954, *86*, 161.

59 Wahl R. — Communication personnelle. Mai 1954.

60 Wallmark G. — Pemphigus neonatorum in maternity hospitals epidemiological study. *Acta Paediat.* 1949, suppl. *75*, 175-186.

61* William S. et Timmins C. — *Med. J. Austr.* 1948, *2*, 687.

62 Wilson G.S. et Atkinson T.B. — Typing of staphylococci by the bacteriophage method. *Lancet*, 1946, *1*, 647.

N.-B. — Les publications précédées d'un astérisque ont été citées par divers auteurs, mais nous n'avons pas pu les consulter.

TABLE DES MATIÈRES

Avant - Propos 9

Introduction 13

Porteurs de staphylocoques 15

Moyens d'étude 16

Pouvoir pathogène 21

Fréquence du staphylocoque 25

Identification par les bactériophages 31

Technique 32

Résultats 41

Détermination de la sensibilité aux antibiotiques 49

Rapports entre phages et sensibilités 57

Considérations générales 61

Conclusions 71

Tableaux 75

Bibliographie 85